

COVID-19

Preguntas y respuestas sobre aspectos regulatorios relacionados con la introducción y la farmacovigilancia de las vacunas para la COVID-19

19 de enero del 2021

1. ¿Qué criterio se utilizará para valorar la elegibilidad de vacunas a través del mecanismo COVAX?

Para que el Fondo de las Naciones Unidas para la Infancia (UNICEF) y la Organización Panamericana de la Salud (OPS) puedan adquirir una vacuna a través del mecanismo de acceso global a la vacuna contra la COVID-19 (COVAX), la vacuna debe ser precalificada por la Organización Mundial de la Salud (OMS) o evaluada por la OMS e incluida en la lista de productos para uso de emergencia (EUL, por su sigla en inglés).

Excepcionalmente, el UNICEF y la OPS podrán adquirir a través del mecanismo COVAX una vacuna que haya recibido una autorización de comercialización de una autoridad regulatoria rigurosa (SRA, por su sigla en inglés), siempre y cuando el país receptor esté de acuerdo con la adquisición y se cumplan los requisitos establecidos.

Para obtener información actualizada sobre la situación de las vacunas en evaluación con arreglo a la EUL, véase el enlace siguiente:

https://extranet.who.int/pqweb/sites/default/files/documents/Status_COVID_VAX_Dec2020.pdf

2. ¿Qué función cumple el programa de precalificación de la OMS en el mecanismo COVAX?

Las vacunas que se vayan a adquirir a través del mecanismo COVAX serán evaluadas por el programa de precalificación de vacunas de la OMS. Esta evaluación forma parte de los criterios de elegibilidad que adoptó el mecanismo COVAX para adquirir y distribuir los productos. Para llevar adelante esta evaluación, el programa de precalificación prevé la incorporación de expertos internacionales provenientes de autoridades regulatorias nacionales (ARN) de referencia regional. La información pertinente y los informes generados como parte de esta evaluación se compartirán con las ARN de los países receptores de vacunas a través de los mecanismos de la OPS, como su Fondo Rotatorio para el acceso a las vacunas (“Fondo Rotatorio”).

Además, el programa de precalificación y la OPS brindarán apoyo para el monitoreo de la calidad, la seguridad y la eficacia de las vacunas incluidas en la lista para su adquisición a través de los organismos de las Naciones Unidas y para la verificación de los cambios que surjan tras la autorización.

3. ¿Qué acciones tomará el programa de precalificación ante un producto presentado para su inclusión en la EUL si el mismo ha sido evaluado y aprobado para su uso por una autoridad regulatoria rigurosa?

Cuando un producto presentado para su inclusión en la EUL haya sido evaluado a través de otros mecanismos de emergencia por una autoridad rigurosa que comparta su información con el programa de precalificación, la OMS no tiene intención de duplicar el trabajo. Sin embargo, evaluará la idoneidad de los productos desde una perspectiva global de salud pública y, caso por caso, podrá evaluar aspectos de calidad, seguridad, eficacia y rendimiento de los productos.

4. ¿Qué diferencias existen entre la lista de productos para uso de emergencia y el programa de precalificación?

La EUL es un procedimiento para evaluar vacunas, otros medicamentos y diagnósticos in vitro sin registro en caso de emergencia de salud pública, con el fin último de acelerar la disponibilidad de estos productos para las personas que los necesitan. La precalificación requiere un período relativamente prolongado e implica una revisión completa de los aspectos de calidad, seguridad y eficacia e idoneidad programática de las vacunas. El procedimiento de la EUL es diferente de la precalificación de la OMS. Como se ha mencionado, la EUL es un procedimiento especial para productos sin registro usado en casos de emergencia, cuando la comunidad o las autoridades pueden estar dispuestas a tolerar menos certidumbre sobre la eficacia y la seguridad, dada la morbilidad o la mortalidad de la enfermedad y la falta o la escasez de tratamiento, diagnóstico o detección, u opciones de prevención.

Las diferencias entre el programa de precalificación de la OMS y la EUL se resumen en el cuadro 1.

Cuadro 1. Características del programa de precalificación de vacunas y de la lista de productos para uso de emergencia y diferencias entre ellos

Precalificación (1987)	Lista de productos para uso de emergencia (2015)
Revisión completa de los aspectos de calidad, seguridad y eficacia e idoneidad programática de las vacunas con vistas a su suministro internacional	Evaluación de riesgo-beneficio de un conjunto esencial de datos de calidad, seguridad y eficacia para su uso durante emergencias de salud pública
Revisión completa inicial	Revisión continua que se actualiza de manera periódica

Evaluación realizada por expertos independientes de la OMS	Evaluaciones realizadas por expertos independientes de la OMS en colaboración con autoridades regulatorias nacionales
Utilización de decisiones de autoridades regulatorias rigurosas para procedimientos abreviados y revisión exhaustiva de aspectos programáticos por la OMS	Utilización de decisiones de autoridades regulatorias rigurosas para procedimientos abreviados y revisión exhaustiva de aspectos programáticos por la OMS
Se fomentan las reuniones previas a la presentación de la solicitud e información requerida	Se fomentan las reuniones previas a la presentación de la solicitud e información requerida
Monitoreo posterior a la precalificación	Monitoreo posterior a la introducción de la vacuna
Reevaluación o recalificación	Recomendación por tiempo limitado
	El proceso debe continuar con vistas a la obtención de la autorización de comercialización o la precalificación

Referencias:

Organización Mundial de la Salud. Coronavirus disease (COVID-19): Use of Emergency Use Listing procedure for vaccines against COVID-19 [Internet]. Ginebra: OMS; s. f. [fecha de consulta: 14 de diciembre del 2020]. Disponible en: <https://www.who.int/news-room/q-a-detail/coronavirus-disease-use-of-emergency-use-listing-procedure-for-vaccines-against-covid-19>.

Organización Mundial de la Salud. Product eligibility under the COVAX Facility [Internet]. Ginebra: OMS; 2020 [fecha de consulta: 12 de enero del 2020]. Disponible en: https://extranet.who.int/pqweb/sites/default/files/documents/Product-Eligibility_COVAX-Facility_Dec2020_0.pdf.

- ¿Comprará la OPS vacunas para COVID-19 aprobadas por autoridades regulatorias nacionales de referencia regional?

La OPS no comprará vacunas autorizadas por las autoridades nacionales de referencia regional (ARNr) si estas no han sido evaluadas por la OMS e incluidas en la EUL. La OPS, por medio de su Fondo Rotatorio, está apoyando el mecanismo COVAX y seguirá los criterios que este establezca. La elegibilidad de las vacunas según los criterios de la iniciativa COVAX está restringida a las que se hayan aprobado mediante el proceso de

precalificación de la OMS o la EUL de la OMS y, de manera excepcional, a las aprobadas por una SRA.

6. ¿Cómo las autoridades reguladoras nacionales pueden verificar que las vacunas que autorizan para su uso en su territorio nacional cumplen con lo esperado en cuanto a su calidad, seguridad y eficacia?

Las autoridades reguladoras nacionales son las responsables de establecer los requisitos, procedimientos y tiempos cuando los productores de vacunas soliciten la autorización para el ingreso y uso de sus productos a nivel nacional. Estas autoridades son responsables de fiscalizar que tanto los productos como los establecimientos donde se produce la vacuna cumplen con los estándares requeridos para su investigación clínica, fabricación, distribución, y control.

La Organización Panamericana de la Salud y Organización Mundial de la Salud, recomienda que los requisitos sigan las recomendaciones internacionales establecidas en los estándares de los comités de expertos de la Organización Mundial de la Salud (OMS) para vacunas (ECBS, por sus siglas en inglés) y de organismos internacionales como la Conferencia Internacional de Armonización (ICH, por sus siglas en inglés). Estos estándares sirven de modelo para la remisión de documentación por parte de los fabricantes a las autoridades reguladoras para la autorización de vacunas. La información se remite en un formato estándar, el dossier técnico común (CTD, por su abreviatura en inglés) que debe incluir la información relativa a aspectos de calidad y fabricación, información no clínica, clínica y planes de gestión de riesgo sean la base para las decisiones informadas de las ARN a fin de verificar que las vacunas autorizadas sean de calidad, seguras y eficaces.

Estas mismas recomendaciones están resaltadas en las consideraciones para la evaluación de vacunas de COVID-19 en el proceso de la lista de productos para uso de emergencia (EUL). **El CTD debe incluir información sobre todas las etapas de investigación clínica siendo indispensable que se hayan completado la Fase 1, 2 y la 3 de ensayos clínicos para asegurar la efectividad y seguridad de las vacunas. Aun en autorizaciones de emergencias, los productos deben cumplimentar estas tres etapas de desarrollo clínico así como las condiciones de calidad en su proceso productivo.**

Referencias:

Organización Mundial de la Salud. Considerations for evaluation of COVID-19 Vaccines for WHO EUL. Points to consider for manufacturers of COVID-19 vaccines Version 24 September 2020 [Internet]. Ginebra: OMS; 2020 [fecha de consulta: 14 de enero del 2020]. Disponible en: [WHO Evaluation Covid Vaccine.pdf](#)

Center of Biological Evaluation and Research. Guidance for Industry: ICH M4 Organization of CTD for the Registration of Pharmaceuticals for Human Use [Internet]. Silver Spring: FDA; 2017. [fecha de consulta: 14 de enero de 2020]. Disponible en: <https://www.fda.gov/files/drugs/published/M4-Organization-of-the-Common-Technical-Document-for-the-Registration-of-Pharmaceuticals-for-Human-Use-Guidance-for-Industry.pdf>

Center of Drugs Evaluation and Research. Guidance for Industry: ICH M4Q: The CTD-Quality [Internet]. Rockville: FDA; 2001. [fecha de consulta: 14 de enero de 2020]. Disponible en: <https://www.fda.gov/media/71581/download>

Center of Biological Evaluation and Research. Guidance for Industry: ICH M4S: The CTD – Safety [Internet]. Silver Spring: FDA; 2001. [fecha de consulta: 14 de enero de 2020]. Disponible en: <https://www.fda.gov/media/71628/download>

Center of Biological Evaluation and Research. Guidance for Industry: ICH M4E: The CTD – Efficacy [Internet]. Silver Spring: FDA; 2001. [fecha de consulta: 14 de enero de 2020]. Disponible en: <https://www.fda.gov/media/93569/download>

Organización Mundial de la Salud. Guidelines for National Authorities on Quality Assurance for Biological Products. In WHO Expert Committee on Biological Standardization. 42º Report [Internet]. Ginebra: OMS; 1992. [fecha de consulta: 14 de enero de 2020]. Disponible en: https://www.who.int/biologicals/WHO_TRS_822_A2.pdf?ua=1

Organización Mundial de la Salud. Guidelines on clinical evaluation of vaccines: regulatory expectations. WHO Technical Report Series 924 [Internet]. Ginebra: OMS; 2004. [fecha de consulta: 14 de enero de 2020]. Disponible en: https://www.who.int/biologicals/publications/trs/areas/vaccines/clinical_evaluation/035-101.pdf?ua=1

Organización Mundial de la Salud. Guidelines on non-clinical evaluation of vaccines. WHO Technical Report Series 927 [Internet]. Ginebra: OMS; 2005. [fecha de consulta: 14 de enero de 2020]. Disponible en: https://www.who.int/biologicals/publications/trs/areas/vaccines/nonclinical_evaluation/ANNEX%20Nonclinical.P31-63.pdf?ua=1

7. ¿Qué sucede si una autoridad regulatoria nacional autoriza el uso de una vacuna para la COVID-19?

Durante una emergencia, como en el caso de una pandemia, una autoridad regulatoria puede conceder una autorización temporal para que un producto médico no aprobado, como una vacuna, se utilice y venda en un mercado determinado durante un período de tiempo definido y con el propósito de diagnosticar, tratar o prevenir una enfermedad específica. Este tipo de autorización constituye un acto legal y una decisión soberana que normalmente se concede si los beneficios conocidos y potenciales de un producto superan todo riesgo conocido y potencial, y si no existe ningún producto alternativo.

Algunos Estados Miembros de la OPS han suscrito contratos bilaterales con diferentes fabricantes para adquirir vacunas contra la COVID-19. Las ARN, y no la OPS/OMS, son las responsables de emitir autorizaciones previas al uso de cualquier vacuna empleada en el territorio nacional, así como de fiscalizar y monitorear su seguridad, calidad y eficacia con posterioridad a su introducción en el país. La OPS puede apoyar a los Estados Miembros en la adopción de marcos regulatorios apropiados para asegurar que el realice estos procesos con arreglo a las normas internacionales.

Ante situaciones de emergencia como la de la COVID-19, se requiere que las ARN definan los marcos regulatorios, los procedimientos, los requisitos y los tiempos para la autorización, la importación, la liberación de lotes y la vigilancia posterior a la autorización de las vacunas que se vayan a emplear. A tal fin, existen distintos mecanismos regulatorios que se están aplicando en la actualidad:

- Registro y autorización de comercialización (procedimientos empleados en situaciones normales);
- Autorización de emergencia;
- Excepción de registro a solicitud de los ministerios de salud durante situaciones de pandemia, desabastecimiento o por no contar con fabricación nacional de un producto requerido.

En cualquiera de estos casos, el proveedor de vacunas es el único responsable de presentar la información que la ARN haya establecido como necesaria para tal fin.

Aun las SRA disponen de marcos regulatorios definidos para los tres mecanismos antes citados. En el caso de las autorizaciones de emergencia, se permite que la autorización se otorgue a partir de datos limitados de calidad, seguridad y eficacia, de modo que la información sea presentada por los fabricantes a medida que es generada, a partir de un análisis de riesgo-beneficio y de los planes de gestión de riesgos que condicionan la autorización de emergencia. Sin embargo, este tipo de procesos y decisiones conlleva algunas consideraciones y responsabilidades importantes por parte de las ARN, a saber:

1. La aprobación de emergencia puede incluir una o más condiciones especiales para el uso de vacunas: su vigencia durante el período de la emergencia, el uso de productos solo por parte de ciertas instituciones, el empleo del producto solo en ciertos grupos de alto riesgo, y las condiciones especiales de notificación de seguridad posteriores a la autorización.
2. Cuando esta aprobación se efectúa con base en la decisión emitida por otras autoridades regulatorias, se sugiere que, además de disponer de la lista de organismos o autoridades, se apliquen los principios promovidos por la OMS y la OPS en cuanto a las buenas prácticas regulatorias y los principios generales de reconocimiento de decisiones regulatorias de otras jurisdicciones, así como

consideraciones sobre el establecimiento de sistemas de monitoreo del uso de los productos aprobados por esta vía.

Referencias:

- Organización Panamericana de la Salud. Principios relativos a la utilización de decisiones regulatorias de otras jurisdicciones: nota conceptual y recomendaciones. IX Conferencia de la Red Panamericana para la Armonización de la Reglamentación Farmacéutica (Red PARF). (San Salvador, 24 al 26 de octubre de 2018). Washington, D.C.: OPS; 2019 [fecha de consulta: 14 de diciembre del 2020]. Disponible en: https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/51550/OPSHSS1903_spa.pdf?sequence=1&isAllowed=y.
- Organización Panamericana de la Salud. Utilización de decisiones de otras autoridades regulatorias para autorizar el uso de emergencia de medicamentos y otras tecnologías sanitarias en una pandemia (por ejemplo, COVID-19). [Internet]. Washington, D.C.; OPS; 2020 [fecha de consulta: 14 de diciembre del 2020]. Disponible en: https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/52037/HSSMTCOVID19200006_spa.pdf?sequence=2&isAllowed=y.
- Organización Panamericana de la Salud. Vigilancia posterior a la autorización de productos médicos durante una emergencia pandémica. Washington, D.C.; OPS; 2020 [fecha de consulta: 14 de diciembre del 2020]. Disponible en: https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/52513/OPSHSSMTCOVID-19200026_spa.pdf?sequence=5&isAllowed=y.

8. ¿Qué apoyo dará la OPS a las autoridades regulatorias nacionales de los países para la regulación y la fiscalización de las vacunas contra la COVID-19?

La OPS brindará un apoyo amplio a los países para asegurar la calidad, la seguridad y la eficacia de las vacunas contra la COVID-19. Para los productos adquiridos a través de COVAX y del Fondo Rotatorio de la OPS, la OPS propone:

- Facilitar mecanismos de intercambio de información de los productos incluidos en el programa de precalificación y en la EUL.
- Asegurar la calidad a partir de la documentación remitida por los productores como parte de los procesos de licitación.
- Apoyar la investigación de notificaciones relativas a desviaciones de calidad, desviaciones de temperatura y a la seguridad y eficacia de las vacunas adquiridas a través del mecanismo COVAX, así como formular recomendaciones al respecto.
- Apoyar las actividades de vigilancia posteriores a la introducción de vacunas contra la COVID-19 (farmacovigilancia).
- Apoyar la vigilancia y el control del mercado, en particular en lo referente a la prevención, la detección y la respuesta de los productos no regulados, de calidad subestándar o falsificados.
- Promover el intercambio de experiencias entre las ARN a nivel regional.

En el caso de los productos adquiridos por los países de manera bilateral, la OPS puede brindarles apoyo para que establezcan procesos rigurosos y ágiles a fin de que el país evalúe la calidad, la seguridad y la eficacia de las vacunas.

9. ¿Qué función y qué compromisos tienen las autoridades regulatorias nacionales en la vigilancia posterior a la comercialización y en la farmacovigilancia de las vacunas contra la COVID-19, particularmente si utilizan el mecanismo COVAX?

De conformidad con la iniciativa COVAX y los procesos de la EUL y de la precalificación de la OMS, el fabricante debe remitir los planes de vigilancia de seguridad de las vacunas y de gestión de riesgos, y mantener actualizada a la ARN sobre estos elementos. En cualquier caso, las ARN deben disponer de estructuras, procedimientos y recursos humanos capacitados y coordinados con el Programa Ampliado de Inmunizaciones para abordar el plan de farmacovigilancia que permita actualizar la relación de riesgo-beneficio e instrumentar las medidas regulatorias apropiadas para optimizar esta relación.

Como ya se ha mencionado, para cumplir esta función es importante recibir la actualización de información del fabricante y de otras autoridades regulatorias, así como contar con procedimientos y con estrategias para la evaluación de los propios eventos

supuestamente atribuibles a la vacunación o inmunización (ESAVI) u otros problemas generados por la vacuna.

De acuerdo con las recomendaciones de la OMS, las autoridades locales “deben mantener un registro de la distribución de lotes del producto, poner en marcha el plan nacional de vigilancia poscomercialización, actualizar la autorización del uso de emergencia a medida que se reciba más información de los fabricantes sobre el ciclo de vida completo del producto (por ejemplo, informe periódico de actualización de seguridad y variaciones) [...] y seguir observando el estado de la autorización del uso de emergencia por dicha autoridad”. En el manual de vigilancia de la seguridad de vacunas contra la COVID-19 de la OMS se incluyen recomendaciones de actividades para la vigilancia de los ESAVI, independientemente de las capacidades. Asimismo, la OPS ha elaborado unas orientaciones acerca de la vigilancia posterior a la autorización de productos médicos durante una emergencia pandémica.

En el campo de la detección, la prevención y la respuesta a la aparición en el mercado de vacunas de calidad subestándar o falsificadas, se planearán estrategias y medidas en cada componente, basadas en los antecedentes locales e internacionales que surjan para la priorización de las medidas a partir de los riesgos.

Las redes regionales de puntos focales de farmacovigilancia y de productos médicos falsificados, así como el mecanismo de alerta rápida de la OMS son herramientas que apoyan el intercambio de información dinámica y que favorecen la toma de decisiones por los países en estas esferas.

Referencias:

Organización Panamericana de la Salud. Utilización de decisiones de otras autoridades regulatorias para autorizar el uso de emergencia de medicamentos y otras tecnologías sanitarias en una pandemia (por ejemplo, COVID-19). [Internet]. Washington, D.C.; OPS; 2020 [fecha de consulta: 14 de diciembre del 2020].

Disponible en:

https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/52037/HSSMTCOVID19200006_spa.pdf?sequence=2&isAllowed=y.

Organización Panamericana de la Salud. Vigilancia posterior a la autorización de productos médicos durante una emergencia pandémica. Washington, D.C.; OPS; 2020 [fecha de consulta: 14 de diciembre del 2020]. Disponible en:

https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/52513/OPSHSSMTCOVID-19200026_spa.pdf?sequence=5&isAllowed=y.

Organización Mundial de la Salud. COVID-19 Vaccines: Safety Surveillance Manual.

Module: Establishing surveillance systems in countries using COVID-19 vaccines.

Pg 39-78. [Internet]. Ginebra: OMS; 2020 [fecha de consulta: 14 de diciembre del 2020]. Disponible en:

<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/338400/9789240018280-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y>

10. ¿Qué impacto tienen la preparación regulatoria y los procesos de autorización de importación y nacionalización en la disponibilidad de vacunas a través de COVAX?

La preparación regulatoria es clave para una respuesta rápida cuando se declara una emergencia. Las actividades de preparación son esenciales a fin de minimizar el tiempo necesario para adoptar una decisión final sobre la posible inclusión de productos y los consiguientes procedimientos de importación y nacionalización. Los retrasos en la preparación regulatoria afectarán a la disponibilidad del producto.

COVAX requiere la existencia de un plan nacional de preparación. Los procedimientos locales deben garantizar el proceso de aprobación acelerado, los permisos de importación emitidos en un plazo de 5 días y evitar la duplicación en la liberación de lotes, aplicando principios generales de reconocimiento de decisiones regulatorias de otras jurisdicciones. Además, las actividades posteriores al despliegue deben garantizar una farmacovigilancia adecuada basada en planes de gestión de riesgos.

Referencias:

Organización Mundial de la Salud. Guidance on developing a national deployment and vaccination plan for COVID-19 vaccines. Ginebra: OMS; 2020 [fecha de consulta: 14 de diciembre del 2020]. Disponible en: [Guidance on developing a national deployment and vaccination plan for COVID-19 vaccines \(who.int\)](https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Vaccine-introduction-RA-Tool-2020.1).

Organización Mundial de la Salud. COVID-19 vaccine introduction readiness assessment tool. Ginebra: OMS; 2020 [fecha de consulta: 14 de diciembre del 2020]. Disponible en: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Vaccine-introduction-RA-Tool-2020.1>.

11. ¿Como prevé la OPS apoyar la introducción de vacunas en países de capacidad regulatoria limitada?

La OPS apoya a los países que puedan carecer de capacidad para que establezcan procesos rigurosos y ágiles de evaluación regulatoria exhaustiva de los expedientes, a fin de adoptar procesos basados en el reconocimiento de las decisiones de la OMS (EUL o precalificación) o de las SRA. Junto con el programa de precalificación de vacunas de la

OMS, se facilitará el acceso a los informes de evaluación publicados a raíz de los procesos de la EUL y de la precalificación.

Sobre la base de los planes de gestión de riesgos proporcionados por los fabricantes y teniendo en cuenta el contexto nacional y los planes nacionales, la OPS apoyará el seguimiento posterior a la aprobación y la evaluación de la seguridad y la eficacia.

12. ¿Qué importancia tienen los mecanismos de coordinación subregional en el ámbito regulatorio respecto de las vacunas contra la COVID-19?

Los mecanismos subregionales ofrecen un punto de entrada único para agilizar las autorizaciones de uso de emergencia que se pueden utilizar en varios países. Por lo tanto, estos mecanismos son esenciales para minimizar el tiempo necesario para que un producto esté disponible para una autorización de uso o adquisición. Estos mecanismos también pueden ayudar a aumentar la eficiencia del personal nacional mediante el reordenamiento de funciones y el cambio de tareas para otras actividades de respuesta de emergencia.

Los mecanismos de regulación subregional también pueden proporcionar apoyo a las actividades de farmacovigilancia y de vigilancia posterior a la autorización mediante el intercambio de información sobre sospechas de reacciones adversas a medicamentos y productos de calidad subestándar o falsificados en todos los países.

13. ¿Cuáles son las disposiciones sobre responsabilidad y compensaciones del mecanismo COVAX y como interviene la OPS?

La OPS no interviene en los acuerdos sobre responsabilidad y compensaciones que los países suscriben en el marco de la iniciativa COVAX pero puede brindar cooperación técnica y asistencia a los países en los procesos para la firma de dichos acuerdos.

OPS/IMS/HSS/MT/COVID-19/21-0001

© **Organización Panamericana de la Salud, 2021.** Algunos derechos reservados. Esta obra está disponible en virtud de la licencia [CC BY-NC-SA 3.0 IGO.](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/3.0/)