



Centro de Información  
y Evaluación de Medicamentos  
y Productos Sanitarios  
de la Región de Murcia

# Boletín de **FARMACOVIGILANCIA** de la Región de Murcia

Boletín de FARMACOVIGILANCIA de la Región de Murcia - Número 2 del año 2007

## INFORMACIONES Y NOTAS INFORMATIVAS DE LA AEMPS

### ÍNDICE

- Introducción.
- Información sobre la seguridad de Telitromicina (KETEC®).
- Uso de la asociación Amoxicilina-Acido Clavulánico y riesgo de hepatotoxicidad.
- Riesgo de alteraciones renales asociadas al uso de Tenofovir.
- Elidel® / Rizan® (Pimecrolimus) y Protopic® (Tacrolimus) y riesgo de tumores.
- Fluoxetina en el tratamiento de la depresión mayor: ampliación de la indicación para niños y adolescentes.
- Uso de Lamotrigina durante el embarazo: riesgo de fisuras orales.
- Extracto de la raíz de "Cimifuga Racemosa" y lesiones hepáticas.
- Actualización sobre la evaluación de riesgos de los AINE tradicionales y medidas reguladoras previstas.
- Síndrome ocurrido en Panamá: jarabe de Dietilenglicol como probable agente causal.
- Actualización sobre riesgos de tipo aterotrombótico de los COXIB y AINE tradicionales.

### INTRODUCCIÓN

El fin primordial de la farmacovigilancia es proporcionar de forma continuada la mejor información posible sobre la seguridad de los medicamentos, posibilitando así la adopción de las medidas oportunas y, de este modo, asegurar que los medicamentos disponibles en el mercado presenten una relación beneficio-riesgo favorable para la población en las condiciones de uso autorizadas.

Por este motivo, y entre otras acciones, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) emite información, dirigida a los profesionales sanitarios, sobre riesgos y seguridad de medicamentos de uso humano, cuando se recopilan nuevas evidencias referentes a la seguridad de los mismos.

En el presente boletín se resumen las diferentes notas e informaciones de seguridad que la AEMPS ha emitido a lo largo del año 2006. Las notas completas pueden solicitarse al CIEMPS o consultarse en la página web de la AEMPS en la dirección:

<http://www.agemed.es/actividad/alertas/usoHumano/seguridad/home.htm>.

#### INFORMACIÓN SOBRE SEGURIDAD DE TELITROMICINA (KETEC®). ENERO DE 2006

La versión online de la revista Annals of Internal Medicine publicaba un artículo en el que se describían tres casos de daño hepático grave asociados a la administración de telitromicina.

Las conclusiones de la revisión realizada por la Agencia

Europea del Medicamentos (EMA) previa a la evaluación global del balance beneficio/riesgo de telitromicina, han sido las siguientes:

- Se han notificado casos de hepatitis aguda, incluyendo fallo hepático, algunos con desenlace fatal, en pacientes en tratamiento con telitromicina.
- Los casos comunicados de reacciones graves, se iniciaron durante el tratamiento o inmediatamente después de que éste finalizase.

- La EMEA ha solicitado al laboratorio Titular de la Autorización de Comercialización, la actualización de la información del producto con objeto de reforzar la información para profesionales sanitarios y pacientes sobre las posibles reacciones adversas hepáticas, incluyendo advertencias más específicas a este respecto.
- Se recomienda precaución a los médicos prescriptores en el uso de telitromicina en pacientes con alteraciones hepáticas.
- También se recomienda informar a los pacientes que deben suspender el tratamiento y contactar con su médico en el caso de que se presenten síntomas de enfermedad hepática (pérdida de apetito, ictericia, coloración oscura de la orina, picores o abdomen doloroso).

**USO DE LA ASOCIACIÓN AMOXICILINA-ÁCIDO CLAVULÁNICO Y RIESGO DE HEPATOXICIDAD.  
NI 2006/01 - Marzo de 2006**

El Comité de Seguridad de Medicamentos de Uso Humano (CSMH) de la AEMPS ha evaluado el riesgo de toxicidad hepática asociado al uso de la asociación amoxicilina-ácido clavulánico (amoxiclavulánico) en España y las conclusiones de su evaluación fueron las siguientes:

- El riesgo de hepatotoxicidad aguda de amoxiclavulánico es conocido desde hace años y se encuentra recogido en la ficha técnica de todos los productos comercializados en España.
- La lesión hepática aguda puede ocurrir durante el tratamiento y hasta varias semanas después de finalizado.
- La incidencia estimada de hepatotoxicidad en los adultos es de 1 caso por cada 10.000 tratamientos. Algunos factores de riesgo son la edad, mayor de 60 años y la duración de tratamiento, aunque en principio son susceptibles todos los pacientes.
- En el año 2004, se ha estimado que a cargo del Sistema Nacional de Salud (SNS) los tratamientos de amoxiclavulánico en adultos y en niños ha representa-

do el 51% del consumo extrahospitalario de todos los beta-lactámicos y el 34% de todos los antibióticos.

- La hepatotoxicidad aguda inducida por amoxiclavulánico es la primera causa de ingreso hospitalario por hepatotoxicidad medicamentosa en la población adulta. Su elevado uso convierte una reacción adversa de baja frecuencia en un problema de salud pública.
- La asociación amoxicilina-ac. clavulánico sólo está indicada para las infecciones causadas por bacterias resistentes a amoxicilina debido a la producción de beta-lactamasas. Para lo cual es un medicamento muy eficaz. En este sentido debe recordarse que:
  - La resistencia adquirida del neumococo (*Streptococcus pneumoniae*) no está mediada por beta-lactamasas, por tanto el amoxiclavulánico no añade eficacia al uso de amoxicilina sola.
  - Las infecciones del tracto respiratorio superior son frecuentemente virales y en general no requieren tratamiento antibiótico. El *Streptococcus pyogenes* no es productor de beta-lactamasas, por tanto el amoxiclavulánico no añade eficacia a los tratamientos con penicilina V o con amoxicilina y se desaconseja su uso.
- Para conocer el tratamiento empírico adecuado a cada infección, según localización y patrón epidemiológico en España se recomienda consultar las Guías Clínicas de Sociedades Científicas.

Las infecciones susceptibles de ser tratadas con esta asociación no justifican un uso tan elevado. Cuando se utiliza bajo prescripción médica en las indicaciones apropiadas, la relación beneficio-riesgo de amoxicilina-ácido clavulánico es muy favorable.

**RIESGO DE ALTERACIONES RENALES ASOCIADAS AL USO DE TENOFOVIR.  
NI 2006/02 - Marzo de 2006**

Tenofovir es un análogo de nucleósido indicado en el tratamiento de la infección por el virus VIH-1 en adultos. Se encuentra comercializado como monofármaco (Viread®) y en asociación con otro análogo de nucleósido,

la emtricitabina (Truvada®).

Tenofovir pueden provocar alteraciones renales descritas en las fichas técnicas, en las cuales también se incluyen recomendaciones concretas sobre la vigilancia de la función renal de pacientes tratados con este medicamento.

Se han notificado casos de alteraciones renales en pacientes en los que no se habían puesto en práctica las referidas recomendaciones. Por esta razón AEMPS considera necesario recordar a los profesionales sanitarios los siguientes aspectos respecto al tratamiento con tenofovir:

- Monitorización de la función renal antes del tratamiento, cada cuatro semanas durante el primer año, y después cada tres meses en todos los pacientes. La frecuencia se puede reducir en pacientes con riesgo o historia de disfunción renal, y en pacientes con insuficiencia renal.
- Con un valor del fosfato sérico menor de 1,5 mg/dl (0,48 mmol/l) o el aclaramiento de creatinina menor de 50 ml/min, la evaluación de la función renal ha de repetirse tras una semana, incluyendo niveles de concentración de glucosa y potasio en sangre y glucosa en orina y ajustarse el intervalo de dosis.
- Debería considerarse la interrupción del tratamiento con tenofovir en pacientes con una disminución del aclaramiento de creatinina menor de 50 ml/min o disminución del fosfato sérico menor de 1,0 mg/dl (0,32 mmol/l).
- Es necesario un ajuste del intervalo de dosis en los pacientes con insuficiencia renal previa que reciben tenofovir, o en pacientes que por cualquier razón desarrollen insuficiencia renal durante el tratamiento.
- Debe evitarse el uso de tenofovir de forma concomitante o reciente de fármacos nefrotóxicos. Si el uso concomitante de tenofovir y fármacos nefrotóxicos es inevitable, ha de controlarse semanalmente la función renal.

### **ELIDEL®/ RIZAN®(PIMECROLIMUS) Y PROTOPIC® (TACROLIMUS) Y RIESGO DE TUMORES.**

**NI 2006/03 - Marzo de 2006**

La AEMPS comunica que la EMEA ha hecho público el resultado final de la revisión realizada por el CHMP (Comité de Medicamentos de Uso Humano) acerca de la seguridad de pimecrolimus (Elidel®/Rizam®) tacrolimus (Protopic®), iniciada para evaluar la posible asociación entre el uso de estos productos y la aparición de tumores, fundamentalmente de tipo cutáneo y linfomas.

#### **Las conclusiones finales del CHMP son las siguientes:**

- El balance beneficio/riesgo de estos productos se mantiene favorable, aunque deben ser utilizados con gran precaución al objeto de reducir en lo posible el riesgo potencial de cáncer de piel y linfomas.
- No se puede concluir, con los datos disponibles, en que medida el uso de pimecrolimus y tacrolimus puede asociarse a los casos notificados de cáncer de piel y linfomas, si bien se solicita a las compañías titulares de autorización la realización de estudios de seguridad a largo plazo.
- Se ha recomendado introducir cambios en la ficha técnica y el prospecto con el fin de informar a médicos y pacientes sobre los potenciales riesgos a largo plazo asociados con el uso de estos productos.
- Las indicaciones autorizadas de pimecrolimus y tacrolimus después de la revisión realizada son las siguientes:
  - Pimecrolimus: tratamiento en pacientes de 2 años de edad o mayores de la dermatitis atópica leve o moderada, cuando el tratamiento con corticosteroides tópicos no es aconsejable o no es posible.
  - Tacrolimus: tratamiento en adultos o niños de 2 años de edad o mayores con dermatitis atópica moderada o grave que no responden adecuadamente o son intolerantes a los tratamientos convencionales como los corticoides tópicos.

Se recuerda que la AEMPS ya realizó recomendaciones

al respecto en la nota informativa 2005/07.

**FLUOXETINA EN EL TRATAMIENTO DE LA DEPRESIÓN  
MAYOR: AMPLIACIÓN DE LA INDICACIÓN PARA  
NIÑOS Y ADOLESCENTES.  
NI 2006/04 - Junio de 2006**

El Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de la EMEA, ha emitido un dictamen favorable para ampliar la indicación de fluoxetina a niños de 8 años de edad o más y adolescentes con depresión mayor de moderada a severa que no responden a terapia psicológica después de 4-6 sesiones. La medicación antidepresiva se debería ofrecer a un niño o un adulto joven con depresión moderada a severa únicamente en combinación con terapia psicológica. Se ha concluido que el balance beneficio/riesgo de fluoxetina en esta indicación es favorable, aunque el laboratorio titular de la autorización de comercialización deberá realizar estudios adicionales para garantizar que la seguridad se mantiene en este grupo de edad.

La evaluación para esta indicación se ha basado fundamentalmente en los resultados de tres ensayos clínicos controlados frente a placebo de 9 a 12 semanas de duración, en los que se incluyeron 750 niños y adolescentes. También se ha revisado la información procedente de estudios clínicos y experimentales en relación con el efecto de fluoxetina sobre el crecimiento, desarrollo sexual y comportamiento suicida (ideación suicida e intento de suicidio).

Las conclusiones del CHMP han sido las siguientes:

- Fluoxetina muestra un efecto positivo en los estudios en depresión mayor en niños y adolescentes.
- Fluoxetina únicamente debe utilizarse, conjuntamente con psicoterapia, en pacientes que no responden a psicoterapia sola después de 4-6 sesiones.
- La dosis inicial es de 10 mg/día, pudiéndose incrementar a 20 mg/día después de una a dos semanas de tratamiento.
- Si no se obtiene beneficio clínico al cabo de 9 se-

manas, se debe reconsiderar el tratamiento.

- Se deben investigar con mayor profundidad los efectos de fluoxetina sobre el desarrollo sexual, el comportamiento emocional y la toxicidad testicular. Y obtener datos de seguridad de los niños en tratamiento.
- Los profesionales sanitarios y los familiares que atienden a los niños y adolescentes en tratamiento con fluoxetina deben vigilar cuidadosamente el comportamiento suicida, particularmente durante el inicio del tratamiento.

La AEMPS procederá a actualizar la ficha técnica y el prospecto de fluoxetina, una vez actualizada por la Comisión Europea.

**USO DE LAMOTRIGINA DURANTE EL EMBARAZO:  
RIESGO DE FISURAS ORALES.  
NI 2006/05 - Junio de 2006**

Las indicaciones autorizadas de lamotrigina (Lamicital®, Crisomet®, Labileno®, Lamotrigina EFG) son el tratamiento de la epilepsia y la prevención de los episodios depresivos en pacientes con trastorno bipolar.

Datos publicados del registro NAAED (North American Antiepileptic Drug Registry), sugieren que el uso de lamotrigina durante el primer trimestre de gestación podría incrementar el riesgo de fisuras orales (fisura palatina y fisura labial no asociada a fisura palatina). Se ha estimado una prevalencia de fisuras palatinas de 8,9 por 1.000 en mujeres tratadas con lamotrigina en monoterapia durante el primer trimestre de embarazo. Comparada con los datos procedentes del registro BWH (Brigham and Women's Hospital-Boston) como grupo representativo de la población general, en el que se ha estimado una prevalencia de 0,37/1000, se obtiene un Riesgo Relativo de 24 (RR, IC 95%: 10-57,4). Sin embargo, no se han encontrado diferencias en la prevalencia global de malformaciones graves entre el registro NAAED y la población de referencia.

Se han revisado los casos procedentes de otros regis-

tros de este tipo procedentes de países europeos, Australia y de estudios publicados en la bibliografía, sin que se haya podido constatar el incremento de riesgo detectado en el registro NAAED. No obstante, se han iniciado nuevos estudios en registros con mayor número de mujeres embarazadas que han sido tratadas con lamotrigina y con otros antiepilépticos.

**La AEMPS, mientras se aportan nuevos resultados de estudios en marcha y siguiendo el principio de precaución considera necesario hacer las siguientes recomendaciones:**

- El uso de lamotrigina durante el embarazo debe realizarse valorando en cada caso individual el balance beneficio-riesgo, utilizando la dosis mínima eficaz y teniendo en cuenta que otros antiepilépticos se han asociado con riesgo de malformaciones congénitas.
- Debe evitarse la supresión o disminución brusca de dosis ya que existe el riesgo de que se presenten nuevas crisis epilépticas con el consiguiente riesgo para la madre y el feto.
- Se debe informar sobre este potencial riesgo a las pacientes que deseen un embarazo y estén en tratamiento con lamotrigina, recomendando la planificación adecuada del embarazo con objeto de minimizar el posible riesgo de malformaciones congénitas asociado a lamotrigina.

La AEMPS en coordinación con otras Autoridades Reguladoras Europeas, ha actualizado la información relativa al uso durante el embarazo contenida en la ficha técnica.

**EXTRACTO DE LA RAÍZ DE "CIMIFUGA RACEMOSA" Y LESIONES HEPÁTICAS.**

**NI 2006/06 - Julio de 2006**

La AEMPS ha recibido información del Comité de Plantas Medicinales de la EMEA respecto de la posible asociación del uso del extracto de la planta conocida como "Cimicifugae racemosae rhizoma" con lesiones hepáticas agudas.

El extracto de la raíz está comercializado en España en diversos productos comerciales, que se utilizan para el tratamiento de síntomas ligados a la menopausia, tales como sofocos, sudoración, trastornos del sueño y nerviosismo. Los productos son: Avala®, Extracto de Cimicifuga Alacan®, Extracto de Cimicifuga Centrum®, Fluxilan®, Mediflor® Extracto Cimicifuga Racemosa, Menofem®, Remifemin®, Ymea®.

Aunque se ha notificado una diversidad de casos de lesiones hepáticas agudas de distinta gravedad en todo el mundo, la relación de causalidad no ha podido ser establecida con garantías. En España, el Sistema de Farmacovigilancia no tenía registrado ningún caso en el momento en el que se realizó esta Nota Informativa.

No obstante, debido a la gravedad potencial del problema y como medida de precaución, la AEMPS, recomienda a los profesionales sanitarios seguir las siguientes instrucciones:

- Se debe interrogar a los pacientes sospechosos de tener una lesión hepática aguda, sin una clara etiología, sobre el uso de plantas medicinales, bien en forma de productos farmacéuticos o bien adquiridos en herbolarios u otros establecimientos, y concretamente del uso de productos que contengan Cimicifuga racemosa.
- Si se sospecha en algún caso la asociación con los productos que contengan Cimicifuga racemosa, se debe notificar lo antes posible al Centro de Farmacovigilancia correspondiente de su Comunidad Autónoma.

**ACTUALIZACIÓN SOBRE LA EVALUACIÓN DE RIESGOS DE LOS AINE TRADICIONALES Y MEDIDAS REGULADORAS PREVISTAS.**

**NI 2006/07 - Septiembre de 2006**

La AEMPS informa a los profesionales sanitarios del progreso de la evaluación de seguridad de los AINE tradicionales o no selectivos de la COX-2 (AINE-t), así como las acciones reguladoras previstas.

### **Evaluación global de los riesgos de los AINE y medidas previstas.**

La AEMPS ha iniciado el procedimiento para la actualización de las Fichas Técnicas sobre los riesgos gastrointestinales, cardiovasculares y cutáneos graves de los productos autorizados en España que contienen AINE-t en su composición.

### **Nuevos datos sobre los riesgos cardiovasculares de tipo aterotrombótico de los AINE-t.**

Recientemente se han dado a conocer los resultados de tres meta-análisis, que junto con los resultados clínicos, sugieren un posible aumento moderado del riesgo de infarto agudo de miocardio para algunos AINE-t, especialmente cuando se utilizan a dosis altas y de forma continuada.

Como consecuencia de esta nueva información, se va a realizar una evaluación del perfil global de beneficios y riesgos por parte del CMP (Nota Informativa 2006/10).

### **Medidas específicas aplicables en España, establecidas por el CSMH para la gestión de los riesgos gastrointestinales, a determinados AINE.**

- Ketoprofeno: El balance beneficio-riesgo se considera favorable siempre que no se supere una dosis máxima diaria de 200 mg.
- Ketorolaco: El balance beneficio-riesgo se considera favorable siempre que se cumplan estrictamente las condiciones de uso autorizadas, y en particular sus indicaciones (fundamentalmente dolor post-quirúrgico), dosis, y duración del tratamiento (siempre a corto plazo).
- Piroxicam: Puede tener un perfil de reacciones adversas gastrointestinales y cutáneas graves desfavorable en comparación con los otros AINE-t.

### **Recomendaciones:**

- Los AINE se deben utilizar a las dosis eficaces más bajas posibles y durante el menor tiempo posible para controlar los síntomas de acuerdo con el objetivo terapéutico establecido.

- La prescripción de AINE debe seguir realizándose sobre la base de los perfiles globales de seguridad de cada uno de los medicamentos, de acuerdo con la información proporcionada en las Fichas Técnicas, y en función de los factores de riesgo cardiovascular y gastrointestinal de cada paciente.

### **SÍNDROME OCURRIDO EN PANAMÁ: JARABE CON DIETILENGLICOL COMO PROBABLE AGENTE CAUSAL. NI 2006/08 y NI 2006/09 - Octubre de 2006**

La AEMPS ha recibido información de la existencia de un brote de un síndrome desconocido, aparecido en Panamá y que había afectado, hasta el momento, a 31 personas mayores de 60 años, hipertensos y diabéticos, de las cuales han fallecido 18.

El Ministerio de Salud de la República de Panamá ha hecho pública una información, en la que afirma haber detectado el producto dietilenglicol en jarabes expectorantes que estaban tomando los pacientes afectados. Dicho jarabe fue elaborado por el laboratorio de producción de la Caja del Seguro Social, en Panamá, distribuyéndose por lo tanto de forma local.

Dietilenglicol es un compuesto altamente tóxico a nivel renal y hepático, con actividad depresora del sistema nervioso central. El perfil tóxico de dietilenglicol es compatible con los síntomas y signos asociados al síndrome de insuficiencia renal aguda inespecífica descrito en estos pacientes.

Todos estos datos señalan al dietilenglicol contenido en el jarabe expectorante como la causa más probable del síndrome ocurrido en Panamá. Aunque en principio, desde la EMEA se investigaron diversas sustancias entre las que se encuentran los medicamentos, con los que estaban siendo tratados los afectados, entre otros el Lisinopril Normon, medicamento fabricado en España por Laboratorios Normon S.A. Desde esa primera información la AEMPS se puso en contacto con el laboratorio y obtuvo, mediante

inspección, los resultados de los análisis realizados a los lotes enviados a Panamá que se encuentran dentro de los rangos normales especificados y en concordancia con los resultados obtenidos por el laboratorio fabricante del producto.

Hasta el momento, no se han notificado en España casos similares a los descritos en Panamá y por ello, a juicio de los expertos de la AEMPS, **no procede adoptar ninguna medida cautelar con respecto a este medicamento.**

En conclusión, los nuevos datos sobre el probable agente causal desvinculan a Lisinopril Normon® de la aparición del citado síndrome.

**ACTUALIZACIÓN SOBRE LOS RIESGOS DE TIPO  
ATEROTROMBÓTICO DE LOS COXIBS Y AINE  
TRADICIONALES.**

**NI 2006/10 - Octubre de 2006**

La AEMPS informa sobre las conclusiones científicas emitidas por el Comité de Medicamentos de Uso Humano de la EMEA (CHMP), que se añaden a las informaciones previas, reflejadas en las notas informativas de la AEMPS (2005/05, 2005/12 y 2006/07).

**Conclusiones científicas**

- Coxibs: los datos actualizados continúan indicando un mayor riesgo aterotrombótico en comparación con pacientes no tratados. Este riesgo puede suponer unos 3 casos extra de episodios aterotrombóticos por cada 1.000 años-paciente en tratamiento.
- Diclofenaco: la administración de dosis de 150 mg/día se ha asociado con un aumento del riesgo de episodios aterotrombóticos equiparable al de algunos Coxibs y, en particular, al de etoricoxib.
- Ibuprofeno: la administración de dosis de 2.400 mg/día puede asociarse con un aumento del riesgo de episodios aterotrombóticos. Por otra parte, para dosis de 1200 mg/día o inferiores los estudios epidemiológicos no han demostrado un incremento de riesgo.

- Naproxeno: los datos actuales sugieren que la administración de 1.000 mg/día implica menor riesgo de episodios aterotrombóticos en comparación con los Coxibs. En estudios epidemiológicos se ha asociado con un mayor riesgo gastrointestinal que diclofenaco e ibuprofeno.
- Otros AINE: Para el resto de AINE comercializados en España los datos son muy limitados o inexistentes. Por tanto, no puede excluirse en ningún caso un incremento de riesgo aterotrombótico.

Los datos ahora disponibles sugieren que los AINE-t, en diversa medida, podrían asociarse a un incremento moderado del riesgo de problemas aterotrombóticos (principalmente infarto de miocardio), en especial cuando se utilizan con dosis altas y de forma continuada.

**Recomendaciones:**

- El balance global entre los beneficios terapéuticos de los AINE y sus riesgos continúa siendo positivo, siempre y cuando se utilicen en las condiciones de uso autorizadas.
- Los AINE se deben utilizar a las dosis eficaces más bajas posibles y durante el menor tiempo posible.
- La prescripción de AINE debe seguir realizándose sobre la base de los perfiles globales de seguridad y en función de los factores de riesgo cardiovascular y gastrointestinal de cada paciente.

### ¿QUÉ SE DEBE NOTIFICAR?

Todas las sospechas de reacciones adversas a medicamentos de las que tenga conocimiento y en especial:

1. RA a medicamentos de nueva comercialización (menos de 5 años en el mercado).
2. RA no descritas en ficha técnica del medicamento.
3. RA graves es decir, que ocasionen la muerte o ponen en peligro la vida, exijan la hospitalización o prolonguen la misma, ocasionen discapacidad o invalidez significativa o persistente o constituyan una anomalía congénita o defecto de nacimiento.

Para cualquier consulta puede dirigirse a: **CIEMPS**  
(CENTRO DE INFORMACIÓN Y EVALUACIÓN DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS)

Teléfono: 968 36 66 45/44  
Fax: 968 36 59 40  
Dirección: C/Villaleal, 1. Bajo. 30001 Murcia.

Comité de Redacción: M.<sup>a</sup> José Peñalver Jara, M.<sup>a</sup> de los Ángeles Brage Tuñón, Óscar Aguirre Martínez, Francisca Tornel Miñarro, Rebeca Gómez Torres, Isabel Lorente Salinas y Casimiro Jiménez Guillén.

ISSN: 1135-2647  
IMPRENTA REGIONAL-D.L.: MU-1.834-1993