

# HIPERURICEMIA Y GOTA. ACTUALIZACIÓN FARMACOLÓGICA

## SUMARIO

- ▶ INTRODUCCIÓN
- ▶ TRATAMIENTO DE LA CRISIS DE GOTA
- ▶ TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE LA HIPERURICEMIA
  - ESTRATEGIA "TREAT TO TARGET" Y ADHERENCIA AL TRATAMIENTO
  - FÁRMACOS HIPOURICEMIANTES
    - Inhibidores de la xantina oxidasa
      - Alopurinol
      - Febuxostat
    - Fármacos uricosúricos
      - Lesinurad
      - Benzbromarona
      - Probenecid
    - Pegloticasa

## INTRODUCCIÓN

La gota es una enfermedad reumática que se caracteriza por el acúmulo de depósitos de cristales de urato monosódico en las articulaciones y otros tejidos periarticulares después de un periodo de hiperuricemia crónica (definida como niveles de urato >6,8 mg/dl, nivel fisiológico de saturación del urato monosódico)<sup>1</sup>. Según el estudio epidemiológico EPISER 2016, la prevalencia de gota en España (en adultos a partir de 20 años) es del 2,5%, más elevada que en otros países europeos<sup>2</sup>.

En 2012 se publicó un [boletín INFAC](#) sobre la gota, que abordaba, entre otros aspectos, el manejo subóptimo de esta patología, principalmente debido a la infradosificación del alopurinol y a la baja adherencia al tratamiento; 7 años después, éstas siguen siendo las dos áreas clave. Por otra parte, se ha comercializado un nuevo fármaco uricosúrico (lesinurad) y se ha publicado nueva información sobre la eficacia y seguridad de otras opciones de tratamiento.

El objetivo de este boletín es actualizar la información sobre el tratamiento farmacológico de la gota y las recomendaciones para el adecuado manejo de la enfermedad. No se abordarán aspectos como las medidas no farmacológicas y el manejo de comorbilidades (ver INFAC 2012).

## TRATAMIENTO DE LA CRISIS DE GOTA

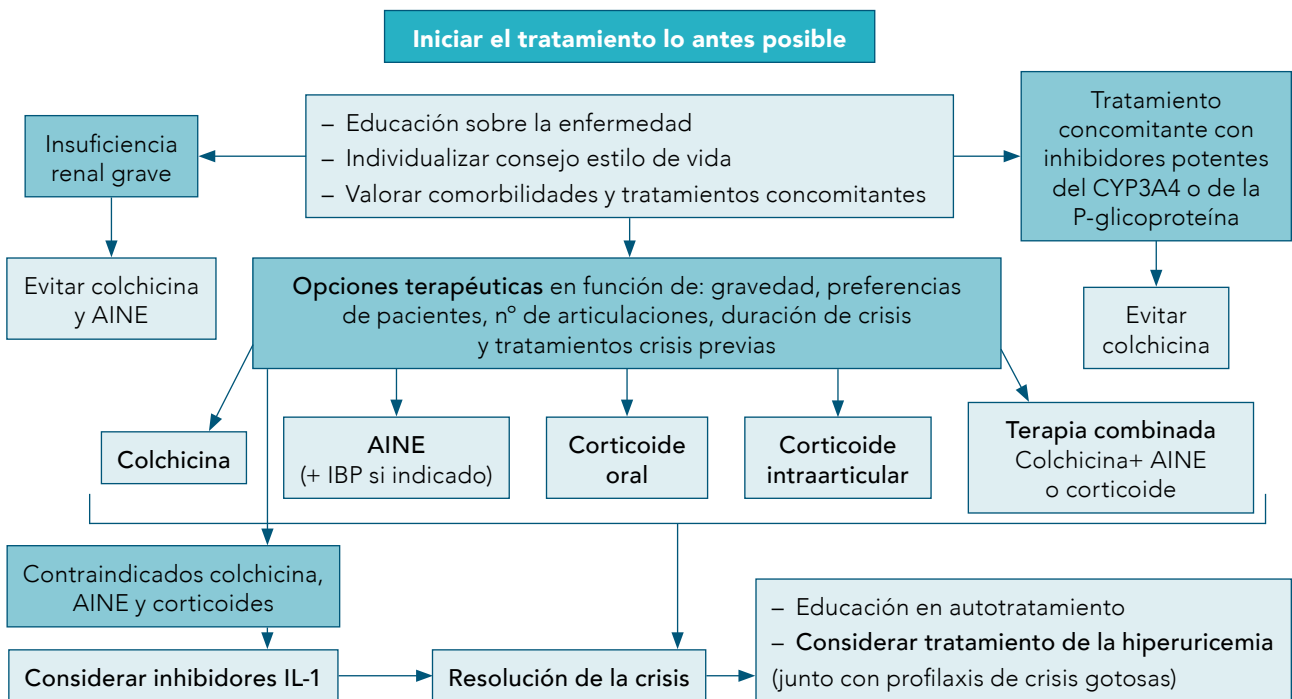
Se recomienda iniciar el tratamiento lo antes posible (ver algoritmo 1). Las principales opciones terapéuticas son los AINE, la colchicina y los corticoides. Los AINE se consideraban de primera elección, pero las guías actuales no priorizan un fármaco sobre otro, sino que recomiendan basar la elección teniendo en cuenta factores como la edad, comorbilidades del paciente (función renal...), tratamientos concomitantes (interacciones), tratamientos de crisis anteriores, número de articulaciones afectadas, preferencias del paciente y del clínico, etc<sup>3-5</sup>.

No se han observado diferencias de eficacia entre los distintos AINE, incluidos los COXIB<sup>6</sup>.

En casos graves de gota, por ejemplo, con afectación poliarticular, se podría valorar el uso de terapia combinada (colchicina + AINE o corticoide)<sup>3,4</sup>.

Los inhibidores de la interleukina-1 (anakinra, canakinumab), de administración subcutánea, han demostrado ser eficaces en casos de gota refractaria, intolerancia o contraindicación de los tratamientos de elección<sup>3</sup>. Anakinra está comercializado en España pero no tiene aprobada la indicación para crisis de gota. Canakinumab es un medicamento de uso hospitalario, cuya indicación para el tratamiento de crisis de gota no está financiada en el Sistema Nacional de Salud.

### Algoritmo 1. Recomendaciones en el manejo de crisis de gota (adaptado de EULAR 2016<sup>4</sup>)



IL-1: Interleukina 1

Tabla 1. **Dosificación de fármacos en crisis gotosa y en profilaxis de gota<sup>3</sup>.**

Fármaco	Dosificación en crisis aguda	Dosificación en profilaxis
Ibuprofeno	800 mg/8 h hasta inicio de resolución, luego 400 mg/8 h máx. 5-7 días	400 mg/8 h
Naproxeno	500 mg/12 h hasta inicio de resolución, luego 250 mg/12 h máx. 5-7 días	250 mg/12 h
Celecoxib	200 mg/12h hasta inicio de resolución, luego 200 mg/24 h máx. 5-7 días	200 mg/24h
Colchicina	1 mg, seguido de 0,5 mg una hora más tarde (máx. 2 mg/24 h)	0,5-1 mg/24 h
Prednisona (oral)	30-40 mg/día hasta inicio de resolución de crisis, e ir reduciendo dosis hasta 5-7 días	

## TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE LA HIPERURICEMIA

Los objetivos del tratamiento de la hiperuricemia son la prevención de la recurrencia de crisis de gota, la resolución de los tofos y la mejora de la función física y calidad de vida del paciente, mediante el alcance y mantenimiento de niveles de uratos en suero por debajo de los niveles de saturación. En general, se acepta un nivel de urato objetivo inferior a 6 mg/dl (en pacientes con tofos, 5 mg/dl)<sup>7</sup>.

Sigue sin haber evidencia que confirme el beneficio del tratamiento farmacológico de la hiperuricemia asintomática.

Existe controversia sobre cuándo se recomienda iniciar el tratamiento hipouricemiante. En general, se acepta iniciarlo 2 semanas después de la resolución de la crisis<sup>1,7</sup>, aunque algunos autores sostienen que se debería individualizar, tomando una decisión compartida con el paciente, y que, en determinadas circunstancias (jóvenes, niveles altos de urato o comorbilidades), sería aceptable iniciar el tratamiento hipouricemiante durante la crisis<sup>4,7</sup>. El tratamiento hipouricemiante debe ser continuo y de duración indefinida<sup>7</sup>.

La disolución de los cristales de urato puede requerir varios meses o años, incluso una vez alcanzados los niveles de urato objetivo; durante este periodo persiste el riesgo de crisis de gota. Por ello, al iniciar el tratamiento hipouricemiante se recomienda asociar tratamiento profiláctico (AINE o colchicina) durante los 6 primeros meses para reducir el riesgo de crisis gotosas, lo que contribuye a aumentar la adherencia al tratamiento (que es más baja que en otras patologías crónicas)<sup>1</sup>. En varios estudios de seguimiento a 12 meses no se observó reducción de las crisis gotosas y del tamaño de los tofos, a pesar de la profilaxis. En cambio, en estudios con mayor tiempo de seguimiento<sup>8,9</sup> sí se ha observado el beneficio. Una de las explicaciones podría ser que el tratamiento hipouricemiante oral necesita periodos más prolongados de tiempo (superiores a los 12 meses) para obtener estos beneficios<sup>10</sup>.

Si se produce una crisis de gota durante el tratamiento de la hiperuricemia, no debe modificarse el tratamiento de base.

## ESTRATEGIA "TREAT TO TARGET" O ESCALADA DE DOSIS Y ADHERENCIA

El manejo de la gota sigue siendo subóptimo, siendo las principales causas la infradosificación y la baja adherencia al tratamiento farmacológico<sup>1,7</sup>.

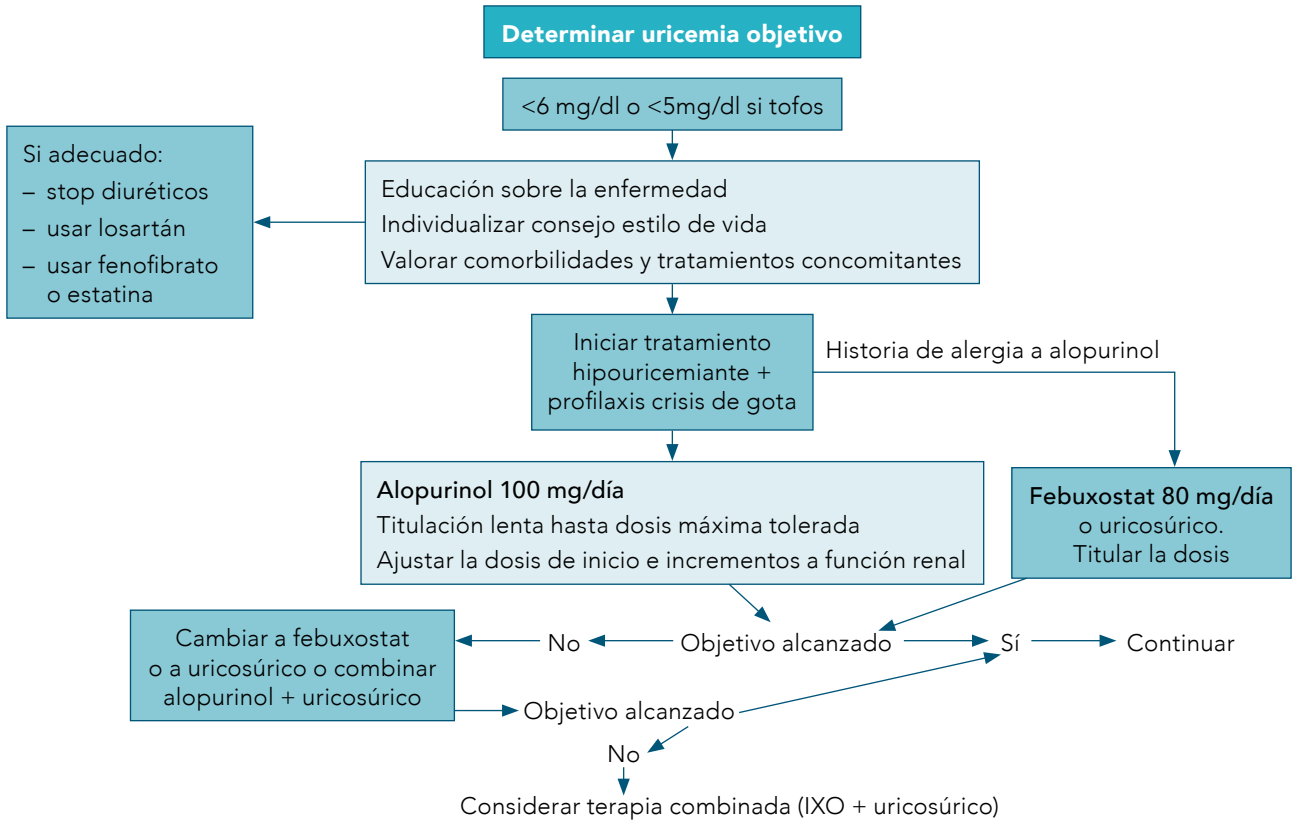
La estrategia "treat to target" en el manejo de la hiperuricemia se podría definir como la titulación de las dosis de fármacos hipouricemiantes en función de los niveles de urato. Esta estrategia implica monitorización periódica (a las 2-4 semanas de ajustar la dosis, con confirmación a los 3 meses. Una vez alcanzada la cifra objetivo, monitorizar cada 6 meses durante el primer año, y luego anualmente)<sup>7</sup>.

A pesar de que existe discordancia, la mayoría de las guías recomiendan la escalada de dosis<sup>11</sup>.

Varios estudios recientes remarcan la importancia tanto de la escalada de dosis como de promover la adherencia al tratamiento como factores clave para conseguir un mejor manejo de la gota<sup>12,13</sup>. Recientemente se ha publicado en el Reino Unido un ensayo clínico en el que se comparó el manejo de la gota controlado por enfermería (incluyendo educación al paciente, toma de decisiones compartida, y estrategia "treat to target") con el manejo habitual por los médicos de atención primaria, durante 2 años. La variable principal fue el porcentaje de pacientes que alcanzaron niveles de uricemia <6 mg/dl en el segundo año. El 95% de los pa-

cientes del grupo de intervención consiguió este objetivo vs 30% en el grupo control. Las variables secundarias centradas en el paciente (número de crisis gotosas al segundo año, presencia de tofos y calidad de vida), también fueron mejores en el grupo intervención. Los resultados de este estudio refuerzan la importancia de la educación y adherencia al tratamiento, así como la eficacia y seguridad de la estrategia “treat to target” en el manejo de pacientes con gota<sup>9</sup>.

**Algoritmo 2. Recomendaciones en el manejo de la hiperuricemia en pacientes con gota (adaptado de EULAR 2016<sup>4</sup>)**



IXO: inhibidores de la xantina oxidasa

**FÁRMACOS HIPOURICEMIANTES**

Los fármacos que se pueden utilizar en el tratamiento de la hiperuricemia asociada a la gota se clasifican en inhibidores de la xantina oxidasa, que inhiben la producción del ácido úrico (alopurinol y febuxostat); uricosúricos, que aumentan la eliminación renal del ácido úrico (probenecid, benzbromarona, lesinurad) y uricasas, enzimas que convierten el ácido úrico en alantoína (pegloticasa).

Los hipouricemiantes comercializados en España son: alopurinol, febuxostat, benzbromarona y lesinurad. Probenecid está disponible a través de la AEMPS (gestión de medicamentos en situaciones especiales).

**Inhibidores de la xantina oxidasa**

**Alopurinol**

Sigue siendo el tratamiento de elección. Está disponible desde hace más de 60 años. Es, con gran diferencia, el fármaco hipouricemiante más utilizado en la CAPV (93.5% de las prescripciones activas de hipouricemiantes<sup>14</sup>).

En pacientes con buena función renal se recomienda comenzar con dosis bajas (100 mg al día) e ir aumentando progresivamente (100 mg cada 2-4 semanas) hasta alcanzar niveles objetivo de uricemia. El inicio con dosis bajas se ha asociado a una reducción del riesgo de producir reacciones cutáneas graves y crisis de gota<sup>7</sup>.

Como hemos señalado, una de las causas del manejo subóptimo del tratamiento de la gota es la infradosificación del alopurinol. Aunque los estudios recientes indican que la mayoría de pacientes requiere dosis diarias superiores a 300 mg para alcanzar uricemias <6 mg/dl, las dosis diarias más frecuentemente prescritas

son de 300 mg o inferiores<sup>7,15</sup>. En España, según el estudio GEMA-2, se observa que persiste cierta inercia clínica para no incrementar las dosis de alopurinol<sup>16</sup>. En la CAPV, el 99,8% de las prescripciones de alopurinol corresponden a dosis diarias de 300 mg o inferiores, y el 54,5% corresponden a 100 mg diarios<sup>14</sup>.

Una minoría de pacientes con gota no alcanza objetivos de uricemia escalando las dosis de alopurinol<sup>7,12</sup>. La refractariedad al alopurinol es rara, y en la mayoría de los casos se debe a falta de adherencia al tratamiento<sup>7</sup>.

En pacientes con función renal alterada, la escalada de dosis debe ser realizada con precaución: inicio con dosis menores, sin exceder los 1,5 mg por ml/min de la tasa de filtración glomerular estimada al día (por ejemplo, para un aclaramiento de creatinina estimado de 50 ml/min, la dosis inicial no debería exceder los 75 mg diarios). Se recomienda escalar la dosis con incrementos no superiores a 50 mg cada 4 semanas<sup>7</sup>.

En el perfil de seguridad del alopurinol destacan las reacciones de hipersensibilidad, reacciones cutáneas raras, pero potencialmente graves (0,1-0,4%)<sup>15</sup>. Si el paciente presenta rash o hipersensibilidad a alopurinol, se debe suspender el tratamiento de inmediato<sup>17</sup>.

## Febuxostat

En los ensayos clínicos, febuxostat, a dosis de 80 -120 mg al día, ha mostrado ser más eficaz en la disminución de los niveles de hiperuricemia que alopurinol a dosis de 300 mg diarios. No se conoce su eficacia frente a dosis mayores de alopurinol<sup>15</sup>.

Se recomienda como fármaco de segunda línea cuando no se puede utilizar alopurinol o cuando no se alcanzan los niveles objetivo de uricemia<sup>15</sup>.

Febuxostat presenta un perfil de seguridad similar a alopurinol. Se han notificado casos de reacciones de hipersensibilidad graves, incluyendo síndrome de Stevens-Johnson, potencialmente fatal, y reacciones anafilácticas agudas/shock<sup>15</sup>.

En los ensayos de seguridad a largo plazo, febuxostat ha mostrado una mayor tasa de eventos adversos, en particular cardiovasculares (síndrome coronario agudo, accidentes cerebrovasculares y muertes por causa cardiovascular) que alopurinol. Como consecuencia, tras su comercialización, se realizó un ensayo clínico de seguridad a largo plazo (32 meses), con 6.190 pacientes con gota y enfermedad cardiovascular establecida comparando febuxostat frente a alopurinol (estudio CARES)<sup>18</sup>. El criterio de valoración principal fue una combinación de muerte cardiovascular, infarto o ictus no mortal, y angina inestable con necesidad de revascularización urgente. Se observó que febuxostat no aumentó el riesgo de esta combinación de eventos frente a alopurinol. Sin embargo, al analizar los eventos por separado, febuxostat presentó mayor riesgo de muerte cardiovascular (4,3% vs 3,2%; HR 1,34) y de muerte por cualquier causa (7,8% vs 6,4%; HR 1,22)<sup>18</sup>. La FDA ha emitido una nota de seguridad al respecto y mientras siguen estudiando el tema instan a los profesionales a limitar el uso del febuxostat a los casos de ineficacia o intolerancia al alopurinol<sup>6,19</sup>. La AEMPS también ha emitido recientemente una [nota informativa](#) sobre este tema.

Tras el ensayo CARES, ha surgido la duda de si el aumento del riesgo de muerte asociado al febuxostat se debe a un posible efecto beneficioso del alopurinol (en esta población de alto riesgo) más que a los efectos negativos (deletéreos) del febuxostat<sup>7</sup>.

## Fármacos uricosúricos

### Lesinurad

Lesinurad es un inhibidor selectivo de la reabsorción de ácido úrico, que actúa bloqueando el transportador URAT1, responsable de la reabsorción de la mayor parte del ácido úrico que se filtra a nivel renal<sup>20</sup>.

Está indicado en combinación con un inhibidor de la xantina oxidasa, para el tratamiento adyuvante de la hiperuricemia en pacientes adultos con gota (con o sin tofos) que no han alcanzado las concentraciones séricas de ácido úrico deseadas con una dosis adecuada de un inhibidor de la xantina oxidasa en monoterapia<sup>20</sup>.

La dosis recomendada es de 200 mg/día, administrada por la mañana conjuntamente con la dosis del inhibidor de la xantina oxidasa y alimentos. Se recomienda asegurar una ingestión hídrica adecuada (2 litros/día) para mitigar el riesgo de toxicidad renal. La dosis mínima de alopurinol es de 300 mg/día o de 200 mg/día en pacientes con insuficiencia renal. Lesinurad no debe usarse en monoterapia y debe suspenderse si se interrumpe el tratamiento con el inhibidor de la xantina oxidasa<sup>20</sup>.

La combinación de lesinurad con un inhibidor de la xantina oxidasa (alopurinol o febuxostat) ha demostrado reducir los niveles plasmáticos de ácido úrico, aunque no se han observado beneficios en relación con la reducción de las crisis agudas. No hay estudios frente a otros uricosúricos (benzbromarona y probenecid)<sup>21</sup>.

Las reacciones adversas más frecuentes son infección tipo influenza, reflujo gastroesofágico, cefalea y aumento de creatinina plasmática. La reacción adversa que con más frecuencia motivó la suspensión del tratamiento fue el aumento de creatinina (0,8%)<sup>20</sup>.

El uso de la combinación se asocia a un riesgo potencial de reacciones adversas renales y en la actualidad existe cierta incertidumbre sobre su seguridad cardiovascular<sup>22</sup>.

El uso de lesinurad se plantearía en pacientes con una afección sintomática relevante y cuya hiperuricemia no ha respondido adecuadamente con alopurinol o febuxostat a las dosis máximas toleradas<sup>20,21,23</sup>.

En febrero de 2019 el laboratorio ha dejado de comercializar el lesinurad en EE.UU., alegando motivos comerciales<sup>6,7</sup>.

## Benzbromarona

Es un hipouricemiante más eficaz que alopurinol, pero debido a su potencial hepatotóxico (reacción adversa infrecuente pero potencialmente grave)<sup>6</sup> su uso es poco frecuente (50 tratamientos activos en la CAPV)<sup>14</sup>.

## Probenecid

Presenta múltiples contraindicaciones e interacciones y no es eficaz con ClCr<50 ml/min.

## Pegloticasa

No está comercializada en España. Está indicada en casos graves de gota que no han respondido a otros tratamientos hipouricemiantes o en los que estos estén contraindicados. Se administra vía intravenosa<sup>6,7</sup>.

### Recomendaciones generales para el tratamiento de la gota

Informar al paciente acerca de la fisiopatología de la enfermedad y de las comorbilidades asociadas (insuficiencia renal, enfermedades cardiovasculares, diabetes, obesidad...).

Recomendar un estilo de vida saludable: pérdida de peso si fuera necesario, evitar el alcohol (sobre todo cervezas y licores), las bebidas azucaradas, las comidas copiosas y la ingesta excesiva de carne y marisco. Es muy recomendable la práctica de ejercicio físico regular.

Informar acerca de los tratamientos farmacológicos existentes, haciendo hincapié en la diferencia entre el tratamiento de la crisis y el tratamiento de base.

Ante una crisis de gota:

- se debe iniciar el tratamiento lo antes posible (un paciente bien informado puede automedicarse ante los primeros síntomas).
- si ya está tomando tratamiento hipouricemiante, no debe discontinuarlo durante la crisis.

Si se decide instaurar un tratamiento hipouricemiante, se deberá acordar con el paciente el más adecuado a su situación actual. Durante los primeros 6 meses de tratamiento deberá tomar además un tratamiento profiláctico.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Gota, ¿una vieja conocida? INFAC. 2012;20:6.
2. Seoane-Mato D, Sánchez-Piedra C, Díaz-González F, Bustabad S en representación del grupo de trabajo EPISER. Prevalence of rheumatic diseases in adult population in Spain. EPISER 2016 Study. Ann Rheum Dis 2018;77: suppl2.
3. Becker MA. Treatment of gout flares. UpToDate 2019. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-gout-flares?csi=a-fe82008-0178-4622-82a6-d9f1b0413418&source=contentShare> (Accedido 7 de marzo 2019).
4. Richette P, Doherty M, Pascual E, Barskova V, Becce F, Castañeda-Sanabria J et al. 2016 updated EULAR evidence-based recommendations for the management of gout. Ann Rheum Dis 2017;76:29-42.
5. Hui M, Carr A, Cameron S, Davenport G, Doherty M, Forrester H et al. The British Society for Rheumatology Guideline for the management of Gout. Rheumatology 2017;56:e1-e20.
6. Drugs for gout. The Medical Letter. 2019;61(1567):33-37.
7. Becker MA. Pharmacologic urate-lowering therapy and treatment of tophi in patients with gout. UpToDate 2019. Disponible en: [https://www.uptodate.com/contents/pharmacologic-urate-lowering-therapy-and-treatment-of-tophi-in-patients-with-gout?search=urate%20lowering&source=search\\_result&selectedTitle=1-150&usage\\_type=default&display\\_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/pharmacologic-urate-lowering-therapy-and-treatment-of-tophi-in-patients-with-gout?search=urate%20lowering&source=search_result&selectedTitle=1-150&usage_type=default&display_rank=1) (Accedido 7 de marzo 2019).

«El boletín INFAC es una publicación electrónica que se distribuye gratuitamente a las y los profesionales sanitarios de la CAPV. El objetivo de este boletín es la promoción del uso racional del medicamento para obtener un mejor estado de salud de la población».

8. Stamp LK, Chapman PT, Barclay ML, Horne A, Frampton C, Tan P et al. Allopurinol dose escalation to achieve serum urate below 6 mg/dL: an open-label extension study. *Ann Rheum Dis.* 2017 Dec;76(12):2065-2070.
9. Doherty M, Jenkins W, Richardson H, Sarmanova A, Abhishek A, Ashton D et al. Efficacy and cost-effectiveness of nurse-led care involving education and engagement of patients and a treat-to-target urate-lowering strategy versus usual care for gout: a randomised controlled trial. *Lancet.* 2018 Oct 20;392(10156):1403-1412.
10. Stamp LK, Chapman PT, Barclay ML, Horne A, Frampton C, Tan P et al. A randomised controlled trial of the efficacy and safety of allopurinol dose escalation to achieve target serum urate in people with gout. *Ann Rheum Dis.* 2017 Sep;76(9):1522-1528.
11. Dalbeth N, Bardin T, Doherty M, Lioté F, Richette P, Saag KG et al. Discordant American College of Physicians and international rheumatology guidelines for gout management: consensus statement of the Gout, Hyperuricemia and Crystal-Associated Disease Network (G-CAN). *Nat Rev Rheumatol.* 2017 Sep;13(9):561-568.
12. Stamp LK, Chapman PT, Barclay M, Horne A, Frampton C, Tan P et al. Can we predict inadequate response to allopurinol dose escalation? Analysis of a randomised controlled trial. *Rheumatology (Oxford).* 2018 Dec 1;57(12):2183-2189.
13. Janssen CA, Jansen TLTA, Oude Voshaar MAH, Vonkeman HE, van de Laar MAFJ. Quality of care in gout: a clinical audit on treating to the target with urate lowering therapy in real-world gout patients. *Rheumatol Int.* 2017 Sep;37(9):1435-1440.
14. Datos de prescripción de OBIEE. Dirección de Asistencia Sanitaria. Osakidetza. (Consultado el 18 de marzo de 2019).
15. An update on the management of gout. *DTB.* 2018;56(1).
16. Perez Ruiz F, Sanchez-Piedra CA, Sanchez-Costa JT, Andrés M, Diaz-Torne C, Jimenez-Palop M et al. Improvement in Diagnosis and Treat-to-Target Management of Hyperuricemia in Gout: Results from the GEMA-2 Transversal Study on Practice. *Rheumatol Ther.* 2018 Jun;5(1):243-253.
17. Lin CW, Huang WI, Chao PH, Chen WW, Hsiao FY et al. Risk of cutaneous adverse reactions associated with allopurinol or febuxostat in real-world patients: A nationwide study. *Int J Clin Pract.* 2019 Jan 25:e13316.
18. Withe WB, Saag KG, Becker MA, Borer JS, Gorelick PB et al. Cardiovascular Safety of Febuxostat or Allopurinol in Patients with Gout. *N Engl J Med.* 2018;378:1200-10.
19. Uloric (febuxostat): Boxes Warning Added- Due to Increased Risk of Death with Gout Medicine. FDA 2019. Disponible en: <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-adds-boxed-warning-increased-risk-death-gout-medicine-uloric-febuxostat> (accedido el 7 de marzo de 2019)
20. Informe de Posicionamiento Terapéutico de lesinurad (Zurampic®) en el tratamiento de la hiperuricemia. IPT, 41/2018. V1. AEMPS. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/en/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-lesinurad-Zurampic-hiperuricemia-gota.pdf> (accedido 7 de marzo de 2019)
21. Lésinurad (Zurampic), lésinurad + alopurinol (Duzallo) et goutte. *La Revue Prescrire.* 2019;39 (425).
22. Perez-Ruiz F, Jansen TL, Tausche AK, Richette P, Lioté F, So AK et al. Reassessing the Safety Profile of Lesinurad in Combination with Xanthine Oxidase Inhibitor Therapy. *Rheumatol Ther.* 2019 Mar;6(1):101-108.
23. Blair HA, Deeks ED. Lesinurad in hiperuricemia of gout: a profile of its use in the EU. *Drugs & Therapy Perspectives.* 2018;34:560-566.

Fecha de revisión bibliográfica: junio 2019

Es de gran importancia que se notifiquen a la Unidad de Farmacovigilancia del País Vasco las sospechas de reacción adversa a los nuevos medicamentos. La notificación se puede realizar a través de OSABIDE, del formulario de notificación on line de la intranet de Osakidetza, rellenando la tarjeta amarilla o a través de la nueva web de la AEMPS: <https://www.notificaRAM.es>

Para consultas, sugerencias y aportaciones dirigirse a: el farmacéutico de su organización sanitaria o CEVIME - tel. 945 01 92 66 - e-mail: [cevime-san@euskadi.eus](mailto:cevime-san@euskadi.eus)

**Consejo de Redacción:** José Ramón Agirrezabala, Iñigo Aizpurua, Miren Albizuri, Iciar Alfonso, María Armendáriz, Sergio Barrondo, Maite Callén, Mercedes Cárdenas, Saioa Domingo, Maitane Elola, Arritxu Etxeberria, Julia Fernández, Ana Isabel Giménez, Naroa Gómez, Eguzkiñe Ibarra, Juan José Iglesias, Josune Iribar, Nekane Jaio, Itxasne Lekue, M<sup>a</sup> José López, Javier Martínez, Amaia Mendizabal, Carmela Mozo, Elena Olloquegi, Elena Ruiz de Velasco, Rita Sainz de Rozas, Elena Valverde.



<http://www.euskadi.eus/informacion/boletin-infac/web01-a2cevime/es/>



Queda totalmente prohibido el uso de este documento con fines promocionales

**Eusko Jaurlaritzaren Argitalpen Zerbitzu Nagusia**  
Servicio Central de Publicaciones del Gobierno Vasco

