

iBoletín informativo

CENTRO DE FARMACOVIGILANCIA DE ARAGON

Número 20. Diciembre, 2004

- **Anamnesis Farmacológica.**
 - Seguridad de los nuevos medicamentos.
- **Notas informativas.**
 - **Risperidona:** Riesgo de episodios isquémicos cerebrales en pacientes con demencia. Restricción de las condiciones de uso.
 - **Hexafluoruro Sulfúrico (Sonovue®):** Restricción de las indicaciones terapéuticas por reacciones adversas graves de tipo alérgico y cardiaco.
 - **Uso de medicamentos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina en el tratamiento de trastornos depresivos en niños y adolescentes.**
 - **Posible confusión en la dosis de Metotrexato administrado por vía oral.**
 - **Posible confusión en las presentaciones de Ventolin® (Salbutamol).**
 - **Suspensión de comercialización de Rofecoxib (Vioxx® y Ceoxx®).**

La reciente retirada de dos medicamentos nuevos (Vioxx® y Ceoxx®) debida a la aparición de reacciones adversas graves por el uso prolongado de los mismos, nos lleva a recordar la importancia de la Farmacovigilancia, como instrumento para detectarlas.

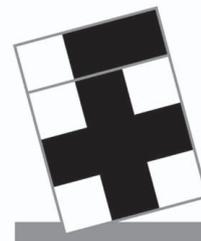
Conviene recordar que debido a las limitaciones inherentes a los ensayos clínicos previos a la autorización de un medicamento, se descubren, en esa fase, las reacciones adversas que se presentarán más frecuentemente y aquellas propias del mecanismo de acción de los fármacos.

P r e s e n t a c i ó n

Sólo durante la fase de comercialización, se pueden detectar las reacciones poco frecuentes, las que aparecen con el uso prolongado, las que se dan en grupos de riesgo, las inesperadas o aquellas fruto de nuevas interacciones.

El objetivo de la Farmacovigilancia es el hallazgo, lo más precoz posible, de señales o indicios de problemas no detectados en la fase anterior a la comercialización. 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 los pacientes, en las condiciones de uso autorizadas.

Por ello, recordamos a todos los profesionales sanitarios la necesidad de notificar las sospechas de reacciones adversas a medicamentos y sobre todo aquellas graves, las que no aparecen en la ficha técnica del producto y **las que implican a medicamentos nuevos.**



CENTRO DE
FARMACOVIGILANCIA
DE ARAGON

M. Bartolomé
Director

Notas informativas

RISPERIDONA: RIESGO DE EPISODIOS ISQUÉMICOS CEREBRALES EN PACIENTES CON DEMENCIA. RESTRICCIÓN DE LAS CONDICIONES DE USO.

El Comité de Seguridad de Medicamentos de Uso Humano (CSMH), órgano asesor de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), ha evaluado la información disponible sobre la eficacia y seguridad de risperidona en pacientes ancianos con demencia. En esta evaluación han participado representantes de la Sociedad Española de Geriátrica y Gerontología, Sociedad Española de Neurología y Sociedad Española de Psiquiatría.

El CSMH considera suficientemente probado que risperidona aumenta el riesgo de episodios isquémicos cerebrales en pacientes ancianos con demencia. En otras poblaciones, en cambio, no se ha constatado este incremento de riesgo. Por ello, el CSMH concluye que el **balance beneficio-riesgo de risperidona en pacientes con demencia sólo es favorable en el tratamiento sintomático de episodios graves de agresividad o cuadros psicóticos severos que no respondan a otras medidas y para los que se hayan descartado otras etiologías, manteniendo el tratamiento durante el menor tiempo posible**. No existen datos que permitan descartar o confirmar el riesgo de episodios isquémicos cerebrales para el resto de fármacos antipsicóticos diferentes a risperidona u olanzapina (en relación a esta última, véase la nota informativa 2004/03).

El tratamiento con risperidona se asocia a un aumento del riesgo de episodios cerebrales isquémicos en pacientes con demencia, algunos de ellos con desenlace mortal. Los datos procedentes de seis ensayos clínicos controlados frente a placebo de 12 semanas de duración, realizados en pacientes mayores de 65 años con diagnóstico de demencia, muestran una frecuencia 3 veces superior (RR=3 IC95% 1,3-7,5) en los pacientes tratados con risperidona (3,3%) frente a los que recibieron placebo (1,2%). El mecanismo etiopatogénico del aumento de episodios isquémicos cerebrales se desconoce, y el análisis de los datos tampoco permite identificar ningún factor de riesgo ni ningún periodo de mayor riesgo a lo largo del seguimiento.

Este incremento de riesgo de episodios isquémicos cerebrales durante el tratamiento con risperidona no se observa en pacientes ancianos sin demencia ni en otro tipo de pacientes en tratamiento por lo que **las medidas y recomendaciones expuestas a continuación, únicamente son de**

aplicación para el uso de risperidona en pacientes con demencia.

En relación con la eficacia, los resultados de los ensayos clínicos muestran que risperidona es eficaz en la mejoría de síntomas agresivos y episodios psicóticos que aparecen en pacientes con demencia, aunque los resultados obtenidos en los cuadros psicóticos asociados a demencia son heterogéneos. Estos ensayos clínicos tuvieron una duración máxima de 12 semanas, sin que existan datos sobre la eficacia del producto durante periodos más prolongados.

Como consecuencia, basándose en las recomendaciones del CSMH, la AEMPS ha adoptado las siguientes medidas encaminadas a minimizar el riesgo de episodios isquémicos cerebrales, que pueden tener un desenlace mortal, en pacientes con demencia durante el tratamiento con risperidona:

- La indicación terapéutica de risperidona en pacientes con demencia queda restringida al tratamiento sintomático de cuadros de agresividad graves o síntomas psicóticos severos que no respondan a medidas no farmacológicas, en los que se han descartado otras etiologías.
- La necesidad de tratamiento con risperidona en pacientes con demencia debe de ser valorada por médicos experimentados en el diagnóstico, evaluación y manejo de estos pacientes.
- La duración del tratamiento en pacientes con demencia debe de ser lo más corta posible, siendo imprescindible valorar en cada visita la necesidad de continuar el tratamiento con risperidona.
- Se deberá vigilar aún más estrechamente a los pacientes con antecedentes de episodios isquémicos cerebrales.

La ficha técnica y el prospecto de todas las presentaciones de Risperdal® (única especialidad farmacéutica que contiene risperidona disponible) han sido actualizados con esta nueva información sobre seguridad, considerándose necesario seguir todas las recomendaciones y condiciones de uso establecidas en la ficha técnica.

HEXAFLUORURO SULFÚRICO (SONO VUE®): RESTRICCIÓN DE LAS INDICACIONES TERAPÉUTICAS POR REACCIONES ADVERSAS GRAVES DE TIPO ALÉRGICO Y CARDIACO

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanita-

rios, en el marco de un procedimiento coordinado con la Agencia Europea de Evaluación de Medicamentos y con el resto de las Agencias de los Estados Miembros de la Unión Europea, ha procedido a modificar de forma urgente la información incluida en la ficha técnica y prospecto de la especialidad farmacéutica Sono Vue® (hexafluoruro sulfúrico).

Sono Vue® es un medio de contraste, autorizado en Europa en el año 2001 y comercializado en España en enero de 2002, para el diagnóstico por imagen del aparato cardiovascular en pacientes en los que el estudio sin un aumento en la resolución del contraste no es concluyente.

En la revisión de los datos de seguridad de Sono Vue® se han detectado casos graves de reacciones anafilactoides y cardiovasculares, estas últimas fundamentalmente en pacientes sometidos a ecocardiografía. Debido a ello, se han adoptado las siguientes medidas, mientras se realiza una valoración más detallada del balance beneficio/riesgo de este medio de contraste:

- Sono Vue® no debe de utilizarse en ecocardiografía.
- Sono Vue® está contraindicado en pacientes con enfermedad coronaria preexistente, insuficiencia cardiaca aguda o insuficiencia cardiaca de clase III y IV o en aquellos pacientes con alteraciones graves del ritmo cardiaco.
- Sono Vue® puede seguir utilizándose en el diagnóstico por imagen no cardiológico (ecodoppler de macro y microvasculatura) de vasos sanguíneos, mamas e hígado.
- Aquellos pacientes a los que se les administre Sono Vue®, deben de permanecer bajo vigilancia médica durante al menos 30 minutos después de la administración del preparado.

Las reacciones graves detectadas que han motivado estas medidas incluyen, entre otros síntomas, hipotensión severa, bradicardia, fallo cardiaco e infarto agudo de miocardio; tres de ellas tuvieron un desenlace mortal y ocurrieron en pacientes con enfermedad coronaria grave preexistente. En el resto, los pacientes se recuperaron tras recibir tratamiento con corticoides y antihistamínicos, siendo necesario administrar en algunos casos agentes simpaticomiméticos, expansores del plasma y aporte de oxígeno. Las reacciones se presentaron inmediatamente después de la administración de Sono Vue® y probablemente representan una reacción de tipo idiosincrásico y por tanto su aparición es difícil de predecir. En consecuencia, es importante vigilar a los pacientes tras la administración de Sono Vue®, teniendo al alcance las medidas de reanimación y los medicamentos necesarios para tratar estos cuadros.

Se adjunta a esta nota informativa la ficha técnica actualizada de Sono Vue®, en la que se puede consultar información más detallada sobre sus nuevas condiciones de uso.

También se puede consultar más información en la página web de la Agencia Europea de Evaluación de Medicamentos: <http://www.emea.eu.int/htms/human/press/pus.htm>.

USO DE MEDICAMENTOS INHIBIDORES SELECTIVOS DE LA RECAPTACIÓN DE SEROTONINA EN EL TRATAMIENTO DE TRASTORNOS DEPRESIVOS EN NIÑOS Y ADOLESCENTES

Recientemente se ha tenido conocimiento de casos de ideación suicida en niños y adolescentes con depresión tratados con paroxetina, un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina (ISRS), lo que ha motivado que el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de la Agencia Europea de Medicamentos haya revisado la eficacia y seguridad de paroxetina en este grupo de población. Este Comité concluyó que la relación beneficio-riesgo de paroxetina era desfavorable para el tratamiento de la depresión en niños y adolescentes, ya que los datos de los ensayos clínicos no demuestran eficacia y sugieren un aumento del riesgo de ideación y comportamiento suicida.

Aunque ninguno de los ISRS disponibles en España tiene autorizada la indicación en el tratamiento de la depresión en niños y adolescentes, los datos disponibles sugieren que estos medicamentos son prescritos a este grupo de población. Por ello, el Comité de Seguridad de Medicamentos de Uso Humano (CSMH) de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), en su reunión del 16 de junio pasado, ha procedido a evaluar al balance beneficio-riesgo de los ISRS en el tratamiento de los trastornos depresivos en niños y adolescentes.

El CSMH concluyó que los datos disponibles no avalan el uso de estos medicamentos para el tratamiento de la depresión en niños y adolescentes, por lo que la AEMPS considera necesario recordar que los ISRS no deben de ser utilizados en este grupo de población.

Además de la evaluación realizada por el CHMP para paroxetina en esta indicación (<http://www.emea.eu.int/htms/human/referral/list.htm>), se ha publicado recientemente un metaanálisis en la revista *The Lancet*⁽¹⁾, en el que se analizan los datos procedentes de ensayos clínicos, publicados y no publicados, que evaluaron la eficacia de los ISRS y de venlafaxina en el tratamiento de la depresión en niños y adolescentes. Se incluyeron 11 ensayos clínicos (6 no publicados y 5 publicados) que evaluaron la eficacia de citalopram, fluoxetina, paroxetina, setrali-

na y venlafaxina en esta indicación.

Concretamente, los datos del metaanálisis indican lo siguiente en relación con los ISRS disponibles en España:

- **Citalopram, paroxetina y sertralina** no presentan una eficacia diferente a placebo a las 8 o 12 semanas de tratamiento, y en cambio sugiere un aumento del riesgo de ideación o comportamiento suicida. **Venlafaxina** no muestra una eficacia superior a placebo tras 8 semanas de tratamiento, mientras que la incidencia de ideación o comportamiento suicida fue superior que para placebo.
- Los resultados de dos ensayos clínicos con **fluoxetina** incluidos en este metaanálisis, muestran una eficacia ligeramente superior a placebo sin que se encontraran diferencias en el riesgo de ideación o comportamiento suicida. Actualmente se está recabando más información acerca de la eficacia y seguridad de fluoxetina en el tratamiento de la depresión en niños y adolescentes, por lo que es prematuro establecer una conclusión definitiva acerca de su relación beneficio-riesgo.
- En relación con fluvoxamina y escitalopram, no se dispone de estudios realizados en esta indicación terapéutica.

La AEMPS procederá a actualizar las fichas técnicas de los ISRS, incluyendo información sobre el riesgo de ideación o comportamiento suicida en niños y adolescentes, haciendo énfasis en que no se recomienda el uso de ISRS en el tratamiento de la depresión en este grupo de población.

⁽¹⁾ Whittington CJ, Kendall T, Fonagy P, Cottrell D, Cotgrove A, Boddington E. Selective serotonin reuptake inhibitors in childhood depression: systematic review of published versus unpublished data. *The Lancet* 2004; 363: 1341-5

POSIBLE CONFUSIÓN EN LA DOSIS DE METOTREXATO ADMINISTRADO POR VÍA ORAL

Los errores en los tratamientos farmacológicos, denominados genéricamente “errores de medicación”, pueden ser debidos a fallos en distintos puntos del proceso de prescripción, dispensación y administración de los medicamentos. En diferentes intervenciones llevadas a cabo en nuestro entorno se ha estimado que entre un 4% y un 6% de los ingresos hospitalarios se han provocado por “errores de medicación” (Rev Esp Salud Pública 2003; 77:527-540; Med Clin (Barc) 2002; 118: 205-210).

Como resultado de la colaboración de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) con el Instituto

para el Uso Seguro de los Medicamentos, de la Universidad de Salamanca (<http://www3.usal.es/~ismp/>), se han recibido varios casos de errores de medicación relacionados con la administración oral de metotrexato, alguno de ellos como reacción adversa grave, en los que la dosis prescrita de 7,5 mg para tomar una vez a la semana se había interpretado como dosis diaria de 7,5 mg y así se administró con resultado de aplasia medular grave o mortal.

El **metotrexato** es un fármaco antimetabolito utilizado como antineoplásico y también como inmunomodulador en el tratamiento de artritis reumatoide, micosis fungoide y psoriasis. En el tratamiento de artritis reumatoide, se suele utilizar en monoterapia o asociado a otros fármacos antirreumáticos en pacientes con patología severa o en aquellos casos que no han respondido a otros tratamientos. Por vía oral se encuentra comercializado en España como **Metotrexato®Lederle 2,5 mg 50 comprimidos**.

La seguridad de su uso está limitada, entre otras posibles reacciones adversas, por su toxicidad hematológica, hepática y renal. Durante su utilización se recomienda realizar análisis hematológicos completos y pruebas de función renal y hepática, entre otras precauciones. Debido a la posibilidad de depresión de la médula ósea hay que advertir a los pacientes que deben notificar de manera inmediata cualquier signo o síntoma de depresión de la médula ósea, por ejemplo una hemorragia o hematoma, púrpura, infección, dolor de garganta de causa inexplicable.

Se aconseja que el tratamiento sea establecido y supervisado por médicos con experiencia en su manejo y utilización. En el tratamiento de **artritis reumatoide y de psoriasis**, la dosis inicial en adultos es de **7,5 mg** por vía oral **una vez a la semana**. La dosis se puede administrar como dosis única en una sola toma, o repartida en 3 tomas de 2,5 mg administradas a intervalos de 12 horas. Según la evolución clínica del paciente, esta dosis se puede incrementar en 2,5 mg cada 4-6 semanas, hasta una dosis máxima de **15 mg** por vía oral **una vez a la semana** (en el caso de psoriasis ocasionalmente se puede llegar a 30 mg una vez a la semana).

Para evitar posibles confusiones similares la AEMPS considera necesario hacer las siguientes recomendaciones:

- aconsejar a los médicos prescriptores que en el nivel hospitalario incluyan en las hojas de tratamiento la indicación para la que se prescribe el metotrexato, de forma que los posibles errores en la dosis o frecuencia de administración puedan ser detectados en la validación farmacéutica en hospitales.

- para evitar errores de administración en los pacientes ambulatorios, es imprescindible asegurarse de que el paciente reciba información correcta de su tratamiento, de la frecuencia de administración, de los peligros de una potencial sobredosificación y sobre las acciones a tomar en cada caso. Para ello es aconsejable proporcionar por escrito al paciente unas instrucciones de administración, especificando los días concretos de la semana en que debe tomar el medicamento.
- los profesionales sanitarios relacionados con la dispensación y administración de medicamentos deberían de disponer de información sobre las dosis habituales de metotrexato en sus distintas indicaciones y sobre los problemas graves de una sobredosificación por metotrexato, principalmente en los pacientes de riesgo como ancianos o con insuficiencia renal.

Es IMPORTANTE insistir en que las dosis de metotrexato oral en el tratamiento de artritis reumatoide y psoriasis son semanales y hay que prestar atención para asegurar que se prescribe, se dispensa y se administra la dosis correcta.

La AEMPS está procediendo a la actualización de la ficha técnica y el prospecto, incluyendo mensajes concretos en los envases respecto a la dosificación semanal de metotrexato de administración oral.

POSIBLE CONFUSIÓN EN LAS PRESENTACIONES DE VENTOLIN® (SALBUTAMOL)

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) ha tenido conocimiento recientemente a través de una comunicación de la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios de la Consejería de Sanidad y Consumo de la Comunidad de Madrid, de varios casos de utilización por vía oral en lactantes de la especialidad farmacéutica **Ventolin® solución para respirador 10 ml**, cuya concentración de salbutamol es de 5 mg por ml.

El error se produce por la existencia de 2 presentaciones far-

macéuticas líquidas que pueden llegar a confundirse entre sí:

Presentación	Código Nacional	Vía administración	Composición
Ventolin® solución para respirador 10 ml	941807	Inhalatoria, mediante respiradores o nebulizadores mecánicos o automáticos (no manuales)	Salbutamol 5mg/ml
Ventolin®jarabe 100 ml	845719	Oral, mediante cucharaditas	Salbutamol 0,4 mg/ml

Así, si el médico al prescribir jarabe por vía oral, indica en la receta "Ventolin solución", el farmacéutico puede interpretar que se trata de la especialidad farmacéutica "Ventolin solución para respirador", cuya concentración es más de 10 veces superior a la del jarabe oral. Esto motiva los episodios de intoxicación que en lactantes y niños de corta edad pueden ocasionar los típicos efectos tóxicos de todos los agonistas beta-adrenérgicos utilizados como antiasmáticos, tales como: alteraciones gastrointestinales, dolor abdominal, agitación nerviosismo, temblores, incluso convulsiones que requieren atención hospitalaria.

Por todo lo anterior, se establece a continuación las siguientes recomendaciones:

En la prescripción (Médico)	En la dispensación (Farmacia)
Conocer la existencia de las 2 formas farmacéuticas, y de la posibilidad de error y de sobredosificación	Comprobar que la medicación prescrita corresponde con la forma farmacéutica adecuada al caso, y que el usuario conoce perfectamente la forma de utilización.
Expresar claramente en la receta médica, que se trata del jarabe o de la solución inhalatoria para respirador	Ante la duda, confirmar la prescripción con el médico prescriptor
Atención cuidadosa en el momento de la selección de la forma farmacéutica al elaborar la receta médica asistida por programas de gestión clínica	Advertir al usuario, que la presentación "solución" precisa de dispositivos especiales para ser inhalado
Informar de la forma de administración del medicamento prescrito, sea por vía oral (jarabe) o por vía inhalatoria (solución para respirador)	Confirmar con el paciente o familiar la vía de administración que va a utilizar, vía oral (jarabe) o vía inhalatoria (nebulizador mecánico o automático)

SUSPENSIÓN DE COMERCIALIZACIÓN DE ROFECOXIB (VIOXX® Y CEOXX®)

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, a solicitud del laboratorio titular, y en coordinación con el resto de agencias de la Unión Europea, ha procedido a suspender la comercialización de las especialidades farmacéuticas VIOXX® y CEOXX®, cuyo principio activo es ROFECOXIB. **Esta decisión ha venido precipitada por los resultados de un ensayo clínico en el que se demuestra que rofecoxib en tratamientos prolongados incrementa el riesgo de accidentes cardiovasculares graves (especialmente infarto agudo de miocardio e ictus) en comparación con placebo.**

Situación administrativa de VIOXX® y CEOXX®

Rofecoxib estaba autorizado en España por un procedimiento de reconocimiento mutuo europeo, del cual el Reino Unido es el Estado Miembro de Referencia. VIOXX® está indicado para el tratamiento sintomático de la artritis reumatoide y de la artrosis, y CEOXX® para el tratamiento sintomá-

tico del dolor agudo a corto plazo. Desde julio de 2002 el Sistema Nacional de Salud requiere un visado de inspección para el uso de VIOXX® y otros coxibs, lo que ha supuesto que el consumo de este medicamento sea más moderado en España que en otros países.

CEOXX® no está financiado por el Sistema Nacional de Salud.

Antecedentes

La seguridad cardiovascular de rofecoxib y otros coxibs ha sido revisada en repetidas ocasiones por las agencias reguladoras nacionales desde la publicación del ensayo clínico VIGOR, en el que se observó que rofecoxib, a dosis de 50 mg. (entre 2 y 4 veces la recomendada) se asociaba a un incremento de riesgo de infarto agudo de miocardio comparado con naproxeno, un anti-inflamatorio no esteroideo no selectivo. Entonces, aunque no pudo resolverse si este resultado se debía a un incremento de riesgo de rofecoxib o a un efecto protector de naproxeno, se procedió a modificar la información del medicamento dirigida a los profesionales y a los pacientes para advertir de estos resultados (ver NOTA INFORMATIVA DE LA AEMPS Ref. 2001/09 de 3 de septiembre de 2001). Posteriormente se han publicado varios estudios donde se observaba un incremento de riesgo pero solo a dosis superiores a 25 mg.

Nuevos datos

Los datos que han motivado al laboratorio a solicitar la retirada del mercado de las especialidades conteniendo rofecoxib e interrumpir los ensayos clínicos en marcha, provienen del estudio

APPROVe, ensayo clínico multicéntrico aleatorizado frente a placebo y doble-ciego cuyo objetivo era valorar el efecto del tratamiento con rofecoxib durante tres años sobre la recurrencia de pólipos neoplásicos en el intestino grueso en pacientes con antecedentes de adenoma colorrectal. El estudio comenzó en el año 2000 y había reclutado 2.600 pacientes que recibían 25 mg de rofecoxib o placebo.

Los datos obtenidos revelaron que el número de episodios trombóticos graves fue de 25 en el grupo placebo frente a 45 en el grupo de pacientes en tratamiento con rofecoxib. En términos absolutos, esto significa un riesgo de episodios trombóticos de 3 por 400 pacientes-año de observación en el grupo placebo, frente a 6 por 400 pacientes-año de observación en el grupo tratado con Viox, es decir, un **aumento de 3 episodios trombóticos por cada 400 pacientes-año de tratamiento**. Este incremento de riesgo solo pudo constatarse a partir de los 18 meses de tratamiento continuado.

Los datos se refieren únicamente al rofecoxib, y por tanto no pueden generalizarse a otros inhibidores selectivos de la COX-2.

Información para los pacientes

Aunque los riesgos detectados solo ocurren tras un tratamiento prolongado (más de 1 año) con este medicamento, se recomienda la suspensión del mismo, puesto que es fácilmente sustituible por otros tratamientos, sobre los cuales el médico de familia podrá determinar la alternativa más adecuada a las necesidades de los pacientes.

ANUNCIO

¡ NOTIFIQUE POR TELÉFONO !

Si no dispone de tarjetas o no tiene tiempo para rellenarlas, notifique las sospechas de reacciones adversas al teléfono 976 76 16 94

También puede contactar con el Centro en la dirección de E-mail: fvigilan@unizar.es

No deje de comunicar porque no esté seguro o porque falte parte de la información.

Este boletín y números anteriores están disponibles en <http://wzar.unizar.es/cfva>