

HOJA DE EVALUACIÓN TERAPÉUTICA
Dirección Territorial de Melilla
Gerencia de Atención Sanitaria de Melilla
Centro de Información del Medicamento

ALISKIREN

INTRODUCCIÓN

Aliskiren (ALI) es un inhibidor directo, selectivo y potente de la renina humana de naturaleza no peptídica. Es el primero por vía oral de una nueva familia terapéutica para el tratamiento de la hipertensión arterial (HA).

INDICACIONES¹

ALI está indicado en el tratamiento de la HA.

POSOLÓGIA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN¹

La dosis de ALI es de 150 mg, que puede aumentarse hasta 300 mg, administradas ambas una vez al día. Puede combinarse con otros antihipertensivos (diuréticos, beta bloqueantes, antagonistas del calcio, IECA y ARA II). Alcanza el 85-90% del efecto en las dos primeras semanas de tratamiento.

Debe tomarse a la misma hora, con una comida ligera.

Los pacientes de edad avanzada (>65 años), y aquellos con insuficiencia renal o hepática de leve a grave no precisan un ajuste inicial de dosis.

MECANISMO DE ACCIÓN Y FARMACOCINÉTICA¹

ALI inhibe directamente la renina humana, punto de activación del Sistema Renina Angiotensina (SRA), imposibilitando la conversión de angiotensinógeno en angiotensina I y, en consecuencia, la producción final de angiotensina II. A diferencia de otros inhibidores del SRA, no disminuye la actividad de la renina plasmática (ARP).

Se absorbe pobremente, su biodisponibilidad absoluta es del 2-3%. La Cmax se alcanza tras 1-3 horas. Las concentraciones plasmáticas en el estado estacionario se obtienen en 5-7 días. Se une moderadamente a las proteínas plasmáticas (47-51%) y se distribuye ampliamente en el espacio extravascular. El 1,4% de la dosis oral total se metaboliza por medio del enzima CYP3A4 y se elimina principalmente inalterado con las heces (78%). La semivida de eliminación es de 40 horas, recuperándose aproximadamente el 0,6% de la dosis en orina.

EFICACIA CLÍNICA¹

La capacidad de ALI para reducir la tensión arterial (TA) se estudió en numerosos ensayos tanto en monoterapia como en terapia combinada, básicamente con pacientes con hipertensión esencial de leve a moderada (HEL-M) (Presión Diastólica entre 95-110 mmHg). La mayoría de ellos empleó el cambio (reducción) en la PD en el valle de actividad del medicamento -antes de la toma- como variable principal de eficacia, y ese mismo cambio pero en la Presión Sistólica (PS) como secundaria. Unos pocos incluyeron la proporción de respondedores (PD <90 mmHg; o reducción ≥ 10 mmHg) y de controlados (TA < 140/90). Los ensayos no se orientaron a demostrar los beneficios en términos de morbi-mortalidad cardiovascular y daño a órganos diana.

ALI en monoterapia.

ALI se ha enfrentado a placebo (PLA) en 6 ensayos⁴⁻⁹ aleatorizados, doble ciego, de 8 semanas de duración en los que ha demostrado reducir más que PLA modestamente tanto la PD, entre 2,0 y 5,4 mmHg (ALI 150) y entre 3,3 y 7,5 mmHg (ALI 300) y la PS entre 4,8 y 9,3 mmHg (ALI 150) y 8,3 y 11,2 mmHg (ALI 300).

Ensa.	Pacientes			Reducción		Diferencia (ALI-PLA)		%Respond.	
	150	300	PLA	PS	PD	150	300	150	300
2201 ⁴	127	130	130	-5,2	-6,3	-6,1*	-2,9*	-10,5*	-5,4*
2203 ⁵	177	175	176	-10,0	-8,6	-2,1	-1,7	-5,0*	-3,7*
2204 ⁶	183	180	192	-7,5	-6,9	-4,8*	-2,0*	-8,3*	-3,3*
2308 ⁷	167	166	163	-3,8	-4,9	-9,3*	-5,4*	-10,9*	-6,2*
1201 ⁸	112	113	115	-2,9	-3,3	-5,9*	-4,5*	-11,2*	-7,5*
2327 ⁹	-	430	455	-4,6	-4,1	-	-	-8,4*	-4,9*

ALI se ha comparado con otros antihipertensivos en 5 ensayos de diseño más heterogéneo, en los que en general no se hallaron diferencias de eficacia significativas. Así, se comparó con irbesartan (IRB)⁴; lisinopril (LIS) en este caso con pacientes > 65 años¹⁰, ramipril (RAM), en un ensayo de no inferioridad con pacientes diabéticos¹¹, y atenolol (ATE)¹², que en dosis de 100 redujo la PD significativamente más que ALI 300 en 12 semanas. El quinto fue hidroclorotiazida (HCT) (no publicado)^{2,3}, en un ensayo de ajuste de dosis de 26 semanas, aleatorizado, doble ciego, en el que hubo pequeñas diferencias, aunque significativas, a favor de ALI 300 respecto a HCT 25 a las 12 semanas.

Ensa. (sem)	Pacientes			Reducción		Diferencia (ALI - C. ACT)			
	150	300	C. Acti.	C. Activo	PD	150 mg		300 mg	
2201 ⁴ (8) (IRB 150)	127	130	133	-12,5	-8,9	+1,1	-0,4	-3,3	-2,9*
2324 ¹⁰ (8) (LIS 10)	84	94	86	-14,9	-5,4	+1,4	-0,8	+0,4	-1,0
2307 ¹¹ (8) (RAM 10)		282	278	-12,0	-10,7			-2,7*	-0,6
2323 ^{2,3} (26) (HCT 25)		-	-	-14,7	-10,3			-2,8*	-2,0*
2304 ¹² (12) (ATE 100)		231	231	-14,3	-13,7			-0,1	+2,4

En 4 ensayos más, aunque no se diseñaron para establecer comparaciones directas, ALI provocó descensos en la TA similares a 3 antihipertensivos. En un ensayo de 4 semanas las reducciones de la PS y PD -variables secundarias- de ALI 150 y 300 y losartán 100 (LOS)¹³ fueron -10/-2,2; -11,8/-5,7 y -11,4/-5,5 mm Hg, respectivamente. Además, en dos ensayos ya citados^{5,9}, ALI 150 redujo la PS/PD en 12,1/10,3 mm Hg⁵; ALI 300 bajó la PS 15,7 y 13,0 mm Hg y la PD 12,3 y 9,0 mm Hg; y valsartán (VAL) (80 a 320) hizo caer la PS/PD 11,2-15,5/8,9-11,0 mm Hg. Por último, en otro ensayo ya nombrado⁶, ALI 150 y 300 y distintas dosis de HCT

(6,25, 12,5 y 25) bajaron tanto la PS, ALI 9,4-15,7 por 11-14,3 mmHg de HCT; como la PD, ALI 8,7-10,3 por 9,1-10,1 mm Hg HCT.

ALI en combinación.

Las asociaciones ALI/VAL (150-300/160-320)^{5,9} y ALI/HCT (150-300/12,5-25)⁶ redujeron en tres ensayos la PS entre 6,7 y 13,7 y la PD entre 3,5 y 8,1 mm Hg más que PLA.

Frente a la monoterapia activa correspondiente las combinaciones de ALI/HCT (150-300/12,5-25) mostraron los beneficios más claros^{6,14}, con reducciones de la TA significativamente superiores a la monoterapia. La asociación ALI/VAL (300/320) disminuyó la TA más que VAL 320, en un ensayo⁹ que trató de solucionar con éxito el fracaso obtenido en un estudio preliminar⁵. Otro ensayo demostró mayores descensos en la TA con ALI/RAM (300/10) que con RAM 10¹². Sin embargo, la combinación ALI/amlodipino (AML) (150/5) sólo alcanzó diferencias significativas en la TA frente AML 5 y la asociación ALI/ATE (300/100) sólo fue mejor que ATE 100 a la hora de reducir la PS¹⁵.

Combinaciones de ALI (dosis autorizadas) frente a PLA y Comparadores activos									
Ensa. (n)	Reducción		Dif. Ali Comb - Comp act.* p<0,05 ó <						
	ALI/VAL		PLA		VAL 160		VAL 320		
2203 ^{5,2327⁹}	PS	PD	PS	PD	PS	PD	PS	PD	
150/160 (60) ⁵	-16,6	-12,1	-6,7*	-3,5*	-1,1	-1,1			
300/320 (58) ⁵	-18,0	-12,9	-8,1*	-4,3*			-1,5	-1,7	
300/320 (438) ⁹	-17,2	-12,2	-12,6	-8,1			-4,4*	-2,5*	
ALI/HCT	ALI/HCT		PLA		HCT 12,5		HCT 25		
2204 ⁵ ; 2309 ¹⁴	PS	PD	PS	PD	PS	PD	PS	PD	
150/12,5 (184) ⁶	-17,6	-11,9	-10,1*	-5,0*	-3,7*	-1,8*			
150/25 (187) ⁶	-19,5	-12,7	-12,0*	-5,7*			-5,2*	-3,3*	
300/12,5 (180) ⁶	-19,8	-13,9	-12,3*	-6,9	-5,9*	-3,8*			
300/25 (173) ⁶	-21,2	-14,3	-13,7*	-7,3*			-6,9*	-4,9*	
300/25 (113) ¹⁴	-15,8	-11,9	Obesos (8 semanas)					-7,2*	-4,0*
2305 ¹⁵	ALI/AML		AML 5		AML 10				
ALI/AML	PS	PD	PS	PD	PS	PD			
150/5 (187)	-11,0	-8,5	-6,0*	-3,6*	-1,4	-0,4		6 sem	
2307 ¹¹	ALI/RAM		RAM 10						
ALI/RAM	PS	PD	PS	PD					
300/10 (274)	-16,6	-12,8	-4,6*	-2,1*				Diabéticos	
2304 ¹²	ALI/ATE		ATE 100						
ALI/ATE	PS	PD	PS	PD					
300/100 (232)	-17,3	-14,1	-3,0*	-0,5				12 semanas	

Finalmente distintas combinaciones de ALI se han estudiado frente a otras combinaciones resultando comparables en sus efectos antihipertensivos. Las diferencias en la reducción de TA no fueron significativas entre ALI/VAL (150/160 y 300/320) y VAL/HCT (160/12,5)⁵, ni entre ALI/HCT (300/25) frente IRB/HCT (300/25) o AML/HCT (10/25)¹⁴. Mientras que en dos ensayos más las terapias basadas en las combinaciones ALI/AML^{2,3} y ALI/HCT¹⁶ consiguieron reducciones ligeramente superiores a las combinaciones AML/HCT y a RAM/HCT respectivamente.

Combinaciones de ALI (dosis autorizadas) frente otras Combinaciones.* p<0,05 ó <						
2203 ⁵	Reducción		Dif (ALI comb) - (otras comb)			
	VAL/HCT 160/12,5		PS		PD	
ALI/VAL 150/160	-16,6	-12,1	2,2	1,4		
ALI/VAL 300/320	-18,0	-12,9	0,8	0,5		
VAL/HCT 160/12,5	-18,9	-13,5				
2309 ¹⁴	Reducción		IRB/HCTZ 300/25		AML/HCT 10/25	
ALI/HCT 300/25	PS	PD	PS	PD	PS	PD
IRB/HCTZ 300/25	-15,8	-11,9	-0,4	-0,6	-2,2	-1,6
AML/HCT 10/25	-15,4	-11,3				
AML/HCT 10/25	-13,6	-10,3				
2323 ^{2,3} (no publicado)	Reducción		AML/HCT 300/25			
ALI/AML 300/ 5 o 10	PS	PD	PS	PD		
AML/HCT 5 o 10/25	-20,3	-14,6	-1,7*	-1,2*		
AML/HCT 5 o 10/25	-18,6	-14,3				
2306 ¹⁶	Reducción		ALI/RAM 150-300/5-10			
ALI/HCT 150-300/12,5-25	PS	PD	PS	PD		
ALI/RAM 150-300/5-10	-17,9	-13,2	-2,7*	-1,2*		
ALI/RAM 150-300/5-10	-15,2	-12,0				

Por último, en un ensayo multicéntrico, aleatorizado y doble ciego, 183 pacientes con hipertensión severa (PD entre 105 y 120 mmHg), recibieron ALI 150 y LIS 20

(ajustadas posteriormente a 300 y 40) más HCT 25 si se precisaba para el control de la TA¹⁷. A las 8 semanas ambos grupos presentaron descensos de la PD de 18,5 por 20,1 mmHg y de la PS de 20,0 por 22,3 mmHg.

EFECTOS ADVERSOS¹

La incidencia de reacciones adversas en los ensayos clínicos fue similar a PLA. En general fueron leves y transitorias. Las más frecuentes respecto a PLA fueron diarrea -más en mujeres y mayores de 65 años, a menores dosis-, rash, hiperuricemia, gota; litiasis renal y edema periférico -inferior a AML-.

Comparte con otros medicamentos que actúan sobre el SRA tos -superior a PLA pero inferior a IECA-; hiperpotasemia -más en combinación con IECA y pacientes diabéticos-; descensos en los valores de hemoglobina y hematocrito y angioedema.

CONTRAINDICACIONES Y PRECAUCIONES¹

ALI está contraindicado durante el segundo y tercer trimestre de embarazo, como otros medicamentos que intervienen en SRA; también en caso de hipersensibilidad al principio activo o a alguno de sus excipientes; y conjuntamente con inhibidores potentes de la glucoproteína P (gpP) (ciclosporina, quinidina y verapamilo).

No se recomienda su uso en mujeres en edad fértil. Tampoco en niños y adolescentes menores de 18 años debido a la ausencia de datos sobre seguridad y eficacia.

Se debe emplear con precaución junto con inhibidores moderados de la gpP (ketoconazol, itraconazol, claritromicina, telitromicina, eritromicina, amiodarona). También en pacientes con función renal comprometida y/o diabetes y en los que toman otros medicamentos que intervengan en el SRA, por el riesgo de hiperpotasemia.

La falta de datos de seguridad aconseja emplearlo con precaución en pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva grave e insuficiencia renal grave. Así como en pacientes con insuficiencia renal grave (creatinina sérica ≥ 150 micromol/l o 1,70 mg/dl en mujeres y ≥ 177 micromol/l ó 2,00 mg/dl en hombres y/o una tasa de filtración glomerular (TFG) estimada < 30 ml/min), antecedentes de diálisis, síndrome nefrótico o hipertensión renovascular y estenosis de la arteria renal, en este caso por no haberse ensayado en esas poblaciones.

Antes de administrar ALI debe corregirse, si se presenta, la depleción marcada de volumen y/o de sodio para evitar la hipotensión sintomática.

En el caso de diarrea grave y persistente, debe interrumpirse el tratamiento.

INTERACCIONES¹

Los inductores de la gpP (hierba de San Juan, rifampicina) pueden disminuir la biodisponibilidad de ALI, mientras que los inhibidores moderados y potentes de la gpP aumentan notablemente tanto la Cmax como el ABC.

ALI se metaboliza marginalmente en el hígado, por lo que no son de esperar interacciones debidas a la inhibición o inducción del CYP450.

La Cmax y el ABC de furosemida disminuye con ALI. Y como ocurre con otros inhibidores del SRA el uso concomitante con medicamentos que aumentan los niveles séricos de potasio puede aumentar exageradamente estos.

Las comidas con alto contenido en grasa reducen un 85 % la biodisponibilidad de ALI. No debe tomarse con zumo de pomelo.

CONCLUSIONES

ALI ha demostrado su eficacia a la hora de reducir la TA tanto en monoterapia frente PLA como combinado con diferentes antihipertensivos, sin embargo no ha

demostrado ser superior a cualquiera de las alternativas actualmente existentes. ALI no ha demostrado su eficacia sobre variables de resultado orientadas al paciente como la morbimortalidad cardiovascular, o el daño en órganos diana. Y aunque han comenzado a publicarse los primeros resultados en pacientes con insuficiencia cardíaca (ensayo ALOFT)¹⁸, con nefropatía diabética (ensayo AVOID)¹⁹, y con hipertrofia ventricular izquierda (ensayo ALLAY)²⁰, lamentablemente sus resultados se han centrado en variables subrogadas como los péptidos natriuréticos B, la secreción urinaria de albúmina o el engrosamiento

cardíaco que no solucionan la laguna comentada. Un mecanismo de acción que podría aportar algunas ventajas pero cuya trascendencia clínica está por demostrar. Unos resultados sobre la TA, modestos y equiparables a otros antihipertensivos. La ausencia de experiencia de uso a largo plazo. Su precio elevado. Y también la existencia de otros muchos agentes antihipertensivos de eficacia clínica contrastada hacen que ALI no pueda recomendarse preferentemente para el tratamiento de la HT y que con los datos que conocemos constituya una APORTACIÓN MODESTA al arsenal terapéutico.

COSTE

Principio Activo: Medicamento	Presentación (PVP€)	DDD mg* (Dosis mg ^Δ)	Coste / DDD	Coste / Dosis
Aliskiren (DCI): Rasilez®	150 mg 28 com(26,54) PVP; 300 mg 28 com (42,46)	(150-300)		0,95-1,52
Hidroclorotiazida (DCI): Hidrosaluretil®	50 mg 20 com (2,81)	25 (25 - 100)	0,07	0,07 - 0,28
Indapamida (DCI): EFG®	2,5 mg 30 com rec (3,36); 1,5 mg 30 com Lib (3,12)	2,5	0,11 - 0,17	0,11 - 0,17
Amlodipino (DCI): EFG®	5/10 mg 30 com (8,08/16,17)	5 (5 - 10)	0,27	0,27 - 0,54
Captopril (DCI): EFG®	25 mg 60 com (6,24); 50 mg 30 com (6,24)	50 (25 - 75 / 12h)	0,21	0,21 - 0,62
Enalapril (DCI): EFG®	5/10 mg 60 com (3,12/5,33); 20 mg 28 comp (4,99)	10 (5 - 10 - 20)	0,10	0,05 - 0,18
Lisinopril (DCI): EFG®	5 mg 60 com (5,41); 20 mg 28 com (10,11)	10 (20)	0,18	0,18 - 0,36
Ramipril (DCI): EFG®	2,5 / 5 / 10 mg 28 com (4,95 / 9,89 / 10,79)	2,5 (5 - 10)	0,18	0,35 - 0,71
Losartan (DCI): EFG®	50 / 100 mg 28 com (16,41 / 32,81)	50 (50 - 100)	0,59	0,59 - 1,17
Candesartan (DCI): Atacand®; Parapres®	8 / 16 mg 28 com (23,78 / 25,93) PVP	8 (8 - 16)	0,46 - 0,85	0,85 - 0,93

* Fuente: ATC/DDD Index 2008. WHO Collaborating Centre for drug Statistics Methodology. Disponible en URL: <http://www.whocc.no/atcddd>.
^Δ Dosis de Mantenimiento cada 24 horas. BOT

NOTAS Y BIBLIOGRAFÍA

- Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP). Informe Público Europeo de Evaluación (EPAR). Rasilez®, DCI: Aliskiren. 2ª Revisión. Publicado 28/08/2008 09/06/08. Disponible en URL: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/rasilez/H-780-PI-es.pdf>
- Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP). Informe Público Europeo de Evaluación (EPAR). Rasilez®, DCI: Aliskiren. 2ª Revisión. Publicado 17/10/2008. Scientific discussion. Disponible en URL: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/rasilez/H-780-PI-es.pdf>
- Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Drug Approval Package Tektuma (Aliskiren) Tablets. Disponible en URL: <http://www.fda.gov/cder/foi/nda/2007/021985s000TOC.htm>
- Gradman AH, Schmieder RE, Lins RL, Nussberger J, Chiang Y, Bedigian MP. Aliskiren, a novel orally effective renin inhibitor, provides dose-dependent antihypertensive efficacy and placebo-like tolerability in hypertensive patients. *Circulation*. 2005;111(8):1012-8.
- Pool JL, Schmieder RE, Azizi M, Aldigier JC, Januszewicz A, Zidek W, Chiang Y, Satlin A. Aliskiren, an orally effective renin inhibitor, provides antihypertensive efficacy alone and in combination with valsartan. *Am J Hypertens*. 2007 Jan;20(1):11-20.
- Villamil A, Chrysant SG, Calhoun D, Schober B, Hsu H, Matriciano-Dimichino L, Zhang J. Renin inhibition with aliskiren provides additive antihypertensive efficacy when used in combination with hydrochlorothiazide. *J Hypertens*. 2007;25(1):217-26.
- Oh BH, Mitchell J, Herron JR, Chung J, Khan M, Keefe DL. Aliskiren, an oral renin inhibitor, provides dose-dependent efficacy and sustained 24-hour blood pressure control in patients with hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2007 Mar 20;49(11):1157-63.
- Kushiro T, Itakura H, Abo Y, Gotou H, Terao S, Keefe DL. Aliskiren, a novel oral renin inhibitor, provides dose-dependent efficacy and placebo-like tolerability in Japanese patients with hypertension. *Hypertens Res*. 2006;29(12):997-1005.
- Oparil S, Yarows SA, Patel S, Fang H, Zhang J, Satlin A. Efficacy and safety of combined use of aliskiren and valsartan in patients with hypertension: a randomised, double-blind trial. *Lancet*. 2007;370(9583):221-9.
- Verdecchia P, Calvo C, Möckel V, Keeling L, Satlin A. Safety and efficacy of the oral direct renin inhibitor aliskiren in elderly patients with hypertension. *Blood Press*. 2007;16(6):381-91.

- Uresin Y, Taylor AA, Kilo C, Tschöpe D, Santonastaso M, Ibram G, Fang H, Satlin A. Efficacy and safety of the direct renin inhibitor aliskiren and ramipril alone or in combination in patients with diabetes and hypertension. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*. 2007;8(4):190-8.
- Dietz R, Dechend R, Yu CM, Bheda M, Ford J, Prescott MF, Keefe DL. Effects of the direct renin inhibitor aliskiren and atenolol alone or in combination in patients with hypertension. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*. 2008;9(3):163-75.
- Stanton A, Jensen C, Nussberger J, O'Brien E. Blood pressure lowering in essential hypertension with an oral renin inhibitor, aliskiren. *Hypertension*. 2003;42(6):1137-43.
- Jordan J, Engeli S, Boye SW, Le Breton S, Keefe DL. Direct Renin inhibition with aliskiren in obese patients with arterial hypertension. *Hypertension*. 2007;49(5):1047-55.
- Drummond W, Munger MA, Rafique Essop M, Maboudian M, Khan M, Keefe DL. Antihypertensive efficacy of the oral direct renin inhibitor aliskiren as add-on therapy in patients not responding to amlodipine monotherapy. *J Clin Hypertens*. 2007;9(10):742-50.
- Andersen K, Weinberger MH, Egan B, Constance CM, Ali MA, Jin J, Keefe DL. Comparative efficacy and safety of aliskiren, an oral direct renin inhibitor, and ramipril in hypertension: a 6-month, randomized, double-blind trial. *J Hypertens*. 2008;26(3):589-99.
- Strasser RH, Puig JG, Farsang C, Croket M, Li J, van Ingen H. A comparison of the tolerability of the direct renin inhibitor aliskiren and lisinopril in patients with severe hypertension. *J Hum Hypertens*. 2007;21(10):780-7.
- Pitt B, McMurray J, Latini R, Maggioni A, Solomon S, Smith B, Bush C, Prescott M. Neurohumoral Effects Of A New Oral Direct Renin Inhibitor In Stable Heart Failure: The Aliskiren Observation Of Heart Failure Treatment Study (ALOFT). *Circulation*. 2007; 116:11549.
- Parving HH, Persson F, Lewis JB, Lewis EJ, Hollenberg NK; AVOID Study Investigators. Aliskiren combined with losartan in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med*. 2008;358(23):2433-46.
- Brookes L. Filling the Gaps in Current Guidelines for the Management of Hypertension: ACC 2008. Conference Coverage. American College of Cardiology (ACC) 57th Annual Scientific Session. Medscape Cardiology 2008. 05/13/2008. Disponible en URL: <http://www.medscape.com/viewarticle/574078>

**Gerencia de Atención Sanitaria de Melilla
Comisión de Uso Racional del Medicamento**

Bueno Horcajadas, A., Campos Aguilera, F., Carrión Horcajadas, J.L., Casas Paulet, M.A., López Cuevas, I., Martín Hurtado, A., Mora Morera, S., Muñoz Martínez, M.V., Rodríguez Clavero, A., Sarría González, F.E., Serna Juan, S., Val Carrascón, M^a I., y Vergara Martín, J. *C/ General Polavieja, 47 – 52005 Melilla Tels. 952674975 – 76.*



EDITA: © INSTITUTO NACIONAL DE GESTIÓN SANITARIA
 Subdirección General de Gestión Económica y Recursos Humanos
 Servicio de Recursos Documentales y Apoyo Institucional
 Alcalá, 56 – 28071 Madrid
 Catálogo General de Publicaciones Oficiales: <http://www.060.es>
 DEPÓSITO LEGAL: M-2387-2008 • ISSN: 1888-4598 • NIPO: 356-08-005-6

