

**Texto de la Ficha Técnica común a todas las especialidades farmacéuticas que contienen Cerivastatina**

**RESUMEN DE CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO**

**1. MARCAS/TITULAR DE LAS ESPECIALIDADES**

**Marcas**

Lipobay®  
Vaslip®  
Liposterol®  
Zenas®-Micro

**Laboratorio titular**

Química Farmacéutica Bayer, S.A.  
Ferrer Internacional, S.A.  
Laboratorios Vita, S.A.  
Laboratorios Fournier, S.A.

**2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA +  
3. FORMA FARMACÉUTICA**

- 1 comprimido de **cerivastatina 0,1 mg** contiene 95,4 microgramos (mcg) de cerivastatina (DCI); equivalentes a 100 microgramos (mcg) de cerivastatina sódica; comprimido con cubierta pelicular, redondo, de color amarillo pálido.
- 1 comprimido de **cerivastatina 0,2 mg** contiene 190,8 microgramos (mcg) de cerivastatina (DCI); equivalentes a 200 microgramos (mcg) de cerivastatina sódica; comprimido con cubierta pelicular, redondo, de color pardo amarillento claro.
- 1 comprimido de **cerivastatina 0,3 mg** contiene 286,2 microgramos (mcg) de cerivastatina (DCI); equivalentes a 300 microgramos (mcg) de cerivastatina sódica; comprimido con cubierta pelicular, redondo, de color pardo amarillento.
- 1 comprimido de **cerivastatina 0,4 mg** contiene 381,7 microgramos (mcg) de cerivastatina (DCI); equivalentes a 400 microgramos (mcg) de cerivastatina sódica; comprimido con cubierta pelicular, redondo, de color amarillo-amarillento.

La lista de excipientes se detalla en el apartado 6.1.

**4. DATOS CLÍNICOS**

**4.1 Indicaciones terapéuticas**

**HIPERCOLESTEROLEMIA PRIMARIA (tipos IIa+IIb):**

Tratamiento de la hipercolesterolemia en pacientes que no responden adecuadamente a una dieta apropiada.

**4.2 Posología y forma de administración**

Antes de iniciar el tratamiento con cerivastatina se deberán excluir las posibles causas secundarias de la hipercolesterolemia. Durante el tratamiento los pacientes continuarán con su dieta estándar hipocolesterolémica.

**Adultos**

La cerivastatina se debe administrar una vez al día, por la noche (en la cena o al acostarse).

La dosis habitual de inicio es de 100 microgramos una vez al día. Las dosis deberán ser individualizadas según los niveles de colesterol LDL, el objetivo terapéutico y la respuesta del paciente. El ajuste de la dosis debe realizarse a intervalos de 4 semanas o más. Si es necesario, el aumento de dosis debe efectuarse en incrementos de 100 microgramos. La dosis máxima recomendada es de 400 microgramos una vez al día.

La administración simultánea con alimentos no ejerce ninguna influencia sobre el efecto de la cerivastatina.

Una respuesta a cerivastatina se observa a las dos semanas de tratamiento, alcanzándose la respuesta terapéutica máxima tras cuatro semanas. La respuesta se mantiene durante el tratamiento continuado.

### **Pacientes ancianos**

No existe evidencia clínica indicativa de la necesidad de un ajuste de la dosis en estos pacientes. Como con otros fármacos, se debe iniciar el tratamiento con la dosis menor.

### **Insuficiencia renal**

Los pacientes con insuficiencia renal de moderada a grave deben iniciar el tratamiento con 100 microgramos diarios. La administración de dosis superiores, hasta 200 microgramos diarios, debe realizarse con precaución.

### **Niños**

No se recomienda su uso en niños debido a la ausencia de experiencia clínica.

### **Administración concomitante con secuestradores de ácidos biliares**

Aunque la monoterapia con cerivastatina resulta eficaz en la reducción del colesterol total y del colesterol LDL, dicha eficacia puede verse potenciada cuando se usa en combinación con un secuestrador de ácidos biliares (p.ej. colestiramina). Para recomendaciones sobre la dosificación, ver apdo. 4.5.

## **4.3 Contraindicaciones**

Hipersensibilidad conocida a la cerivastatina o a cualquiera de los excipientes.

Combinación con gemfibrozilo (ver apdo. 4.4, 4.5 y 4.8).

Miopatía, insuficiencia hepática o elevación no explicable y persistente de las transaminasas séricas.

Embarazo, lactancia y mujeres en edad fértil, excepto si están protegidas con métodos contraceptivos no hormonales.

## **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo**

## **Efectos musculares**

Los efectos musculares de los inhibidores de la HMG-CoA reductasa incluyen elevación de los niveles de CPK, mialgias, miositis y miopatía. Estos podrían progresar a la aparición de rabdomiólisis, enfermedad potencialmente mortal caracterizada por una marcada elevación de los niveles de CPK ( $\geq 10$  veces el LSN), mioglobinemia y mioglobinuria conduciendo a un fallo renal. Se deberá instruir a los pacientes para que comuniquen inmediatamente la aparición de dolor, sensibilidad o debilidad muscular, en especial si se acompaña de malestar o fiebre. La administración de cerivastatina se deberá suspender si se observa cualquier elevación significativa de los niveles de CPK o bien en caso de diagnóstico o sospecha de miopatía.

En pacientes tratados con cerivastatina, se han observado elevaciones esporádicas de la creatinfosfoquinasa (CPK). El tratamiento con cerivastatina se ha asociado muy raramente con miopatía asociada a elevaciones marcadas de CPK ( $\geq 10$  veces el LSN) y/o mialgias difusas con sensibilidad o debilidad muscular. El riesgo de miopatía puede aumentar en pacientes tratados con cerivastatina y concomitantemente con gemfibrozilo, fibratos, ciclosporina, eritromicina, itraconazol y ácido nicotínico e inhibidores de la proteasa (ver también apdo. 4.3, 4.5 y 4.8). Dado que la rabdomiólisis es una reacción dosis-dependiente, debe considerarse con especial atención la administración simultánea de fármacos que pueden aumentar los niveles plasmáticos de cerivastatina o sus metabolitos (ver apdo 4.3 y 4.5).

Deberá tenerse precaución cuando cerivastatina se administre a pacientes con historia de elevación de CPK persistentes o no explicables.

Se han observado frecuentemente casos de rabdomiólisis (algunos con insuficiencia renal secundaria a mioglobinuria) con la combinación de cerivastatina y gemfibrozilo y, raramente, con cerivastatina en monoterapia. Por ello, el tratamiento con cerivastatina debe interrumpirse en cualquier paciente en situación aguda o grave que le predisponga al desarrollo de una insuficiencia renal secundaria a rabdomiólisis, como por ejemplo, sepsis, hipotensión, cirugía mayor, traumatismo, desórdenes metabólicos graves endocrinos o electrolíticos, o epilepsia no controlada (ver también apdo. 4.3, 4.5 y 4.8).

## **Efectos hepáticos**

Como ocurre con otras estatinas, se han descrito elevaciones de los enzimas hepáticos y, en raras ocasiones, casos de hepatitis durante el tratamiento con cerivastatina. En la mayoría de los casos, tales elevaciones fueron leves y asintomáticas. Al igual que con otros agentes hipolipemiantes, se recomienda realizar controles de la función hepática antes del inicio del tratamiento así como de forma periódica, una vez instaurado el mismo. Se prestará una especial atención a aquellos pacientes que desarrollen aumentos de los niveles de transaminasas y se suspenderá la terapia en el caso de que los aumentos en alanina transaminasa (ALT) y aspartato transaminasa (AST) superen el triple del límite superior de la normalidad (LSN).

La cerivastatina deberá utilizarse con precaución en pacientes con antecedentes de alcoholismo o historial previo de enfermedad hepática (las hepatopatías activas y las elevaciones no explicables de las transaminasas constituyen contraindicaciones para el uso de cerivastatina).

## **Efectos oftalmológicos**

Se ha descrito la aparición de nuevas opacidades subcapsulares y nucleares, si bien, al igual que con otras estatinas, no se ha establecido una relación causal con cerivastatina.

#### **4.5 Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción**

Los fármacos que inhiben el CYP 3A4 pueden potencialmente afectar la farmacocinética de la cerivastatina. Estos fármacos incluyen derivados azoles (itraconazol, fluconazole, ketaconazol, miconazol), eritromicina, toleandromicina, el antidepresivo nefazodona, ácido valproico, algunos fármacos antiHIV (ritonavir, indinavir, amprenavir). La cerivastatina se metaboliza a través de una vía doble que utiliza como mínimo dos isoenzimas del citocromo P450, CYP 2C8 y CYP 3A4.

##### **Interacciones que afectan la administración de cerivastatina**

Los siguientes principios activos afectan la farmacocinética de cerivastatina:

###### **Gemfibrozilo**

Tras la administración de una dosis única de 200 microgramos de cerivastatina, la exposición sistemática de cerivastatina se vió marcadamente afectada por la administración previa o simultánea de 600 miligramos de gemfibrozilo dos veces al día, obteniéndose un incremento medio 4 veces superior del AUC (intervalo: 2-7 veces). El uso concomitante de gemfibrozilo y cerivastatina aumenta el riesgo de rabdomiólisis. Por ello, cerivastatina no debe utilizarse en combinación con gemfibrozilo (ver también apdo. 4.3, 4.4 y 4.8).

###### **Ciclosporina**

La administración simultánea de 200 microgramos o.d. de cerivastatina sódica en pacientes con trasplante renal tratados con ciclosporina y otros agentes inmunosupresores produjo un incremento de 3-5 veces en las concentraciones plasmáticas de cerivastatina. No se modificó la eliminación de cerivastatina y no se produjo acumulación con la administración de dosis repetidas. La cerivastatina no ejerció ninguna influencia sobre las concentraciones estacionarias en sangre de ciclosporina de estos pacientes.

Debido a la mayor exposición a cerivastatina, los pacientes tratados con ciclosporina tienen que iniciar el tratamiento con cerivastatina con la dosis de 100 microgramos. El aumento escalonado posterior de la dosis debe llevarse a cabo con precaución y acompañarse de un cuidadoso control.

###### **Eritromicina**

El agente antibacteriano macrólido eritromicina, un inhibidor específico de CYP 3A4, se administró a dosis de 500 mg dos veces al día durante diez días en pacientes hipercolesterolémicos tratados con 300 microgramos o.d. de cerivastatina. Se observó un incremento del 51% en la concentración plasmática de cerivastatina en la fase estacionaria.

###### **Itraconazol**

Igualmente, la administración simultánea de otro potente inhibidor de CYP 3A4 del agente antifúngico itraconazol, a dosis de 200 mg o.d. durante 10 días, causó un incremento del 38% en las concentraciones plasmáticas de cerivastatina en la fase estacionaria en pacientes hipercolesterolémicos.

###### **Inductores del CYP 3A4**

Se desconoce el efecto de los inductores del CYP 3A4, p.ej., rifampicina o fenitoína, sobre la farmacocinética de cerivastatina.

Los siguientes principios activos no afectan las concentraciones plasmáticas de cerivastatina:

#### **Fenofibrato**

Las concentraciones plasmáticas de cerivastatina no se modificaron con la administración simultánea de fenofibratos.

#### **Cimetidina**

La administración simultánea del inhibidor inespecífico del CYP, cimetidina, no produjo ningún cambio significativo en la farmacocinética de la cerivastatina.

#### **Omeprazol**

Las concentraciones plasmáticas de cerivastatina no se modificaron con la administración simultánea de omeprazol.

#### **Antiácidos**

Las concentraciones plasmáticas de cerivastatina no se modificaron con la administración simultánea de antiácidos.

### **Efectos de cerivastatina sobre otros principios activos**

#### **Fenofibrato**

La administración simultánea de cerivastatina no afecta la farmacocinética del fenofibrato.

#### **Ciclosporina**

La administración simultánea de 200 microgramos de cerivastatina sódica, una vez al día, no ejerció ninguna influencia sobre las concentraciones estacionarias en sangre de ciclosporina en pacientes con trasplante renal (ver sección Interacciones que afectan la administración de cerivastatina).

#### **Nifedipino**

En un estudio de interacción in vivo de dosis única con el antagonista del calcio nifedipino, perteneciente a la familia de las dihidropiridinas, que es metabolizado principalmente a través de CYP 3A4, cerivastatina no mostró ningún efecto sobre las concentraciones plasmáticas de nifedipino.

#### **Warfarina**

La administración simultánea de una dosis única de warfarina a individuos sanos que habían recibido cerivastatina sódica 300 microgramos durante 7 días no produjo ningún cambio en el tiempo de protrombina ni en la actividad del factor VII de la coagulación cuando se compararon con placebo. La farmacocinética de los isómeros de warfarina tampoco se modificó con la administración concomitante de 300 microgramos de cerivastatina sódica.

#### **Digoxina**

Los niveles plasmáticos y el aclaramiento plasmático de digoxina en la fase estacionaria no resultaron afectados por la administración simultánea de 200 microgramos o.d. de cerivastatina sódica.

#### **Omeprazol**

La administración simultánea de cerivastatina no afecta a la farmacocinética del omeprazol.

Según las investigaciones in vitro sobre afinidad enzimática, no hay ninguna evidencia de la capacidad inhibidora de la cerivastatina sobre el citocromo P450, incluida la principal enzima responsable del metabolismo del fármaco, CYP 3A4 . Como era de esperar a partir de estos hallazgos, no se observó ninguna interacción in vivo con otros medicamentos administrados simultáneamente que fueran sustratos de CYP 3A4, ( p.ej. nifedipino) u otros enzimas CYP.

#### **Secuestradores de ácidos biliares**

La administración de 12 g de colestiramina una hora antes de la cena y de 300 microgramos de cerivastatina sódica una hora o cuatro horas después de la misma cena produjo un descenso del AUC de cerivastatina del 16% y 8%, respectivamente.

La cerivastatina debe administrarse como mínimo cuatro horas después de la resina (p.ej., colestiramina) para evitar la interacción debida a la unión del fármaco a dicha resina.

#### **4.6 Embarazo y lactancia**

No se han observado efectos teratogénicos en los estudios realizados en animales. No se dispone de datos relativos al uso de cerivastatina en mujeres gestantes. Tanto el colesterol como otros productos de la biosíntesis del colesterol son componentes esenciales en el desarrollo fetal. Por consiguiente, los inhibidores de la HMG-CoA reductasa están contraindicados en el embarazo así como en mujeres en edad fértil en ausencia de métodos contraceptivos no hormonales.

La cerivastatina no se debe prescribir a madres en período de lactancia.

#### **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinaria**

No se han realizado estudios sobre la capacidad de conducción o usar maquinaria.

#### **4.8 Reacciones adversas**

##### **Estudios clínicos**

En todos los estudios clínicos (cerivastatina, n = 5353), se observaron habitualmente las siguientes reacciones adversas al fármaco (incidencia <10% y >1%): dolor abdominal, cefalea, flatulencia, estreñimiento, dispepsia, diarrea, astenia, elevaciones de la CPK, mialgia, náuseas y erupciones.

Durante los estudios clínicos controlados con placebo (cerivastatina, n = 3511), se observaron comúnmente las siguientes reacciones adversas al fármaco (incidencia <10% y >1%, restando placebo): flatulencia y astenia. Las reacciones adversas al fármaco no habituales (<1% y >0,1%, restando placebo) fueron las siguientes: náuseas, elevaciones de CPK, dolor en las piernas y en los brazos, artralgia, mialgia, miastenia, insomnio, parestesia, vértigo y alteraciones en los ojos.

Al igual que con otras estatinas, se ha observado un aumento de transaminasas en suero en pacientes tratados dentro del intervalo de dosificación de cerivastatina, relacionado con la dosis, pero la mayoría de las elevaciones de transaminasas fueron leves. Un 0,50% de los pacientes desarrolló elevaciones clínicamente significativas (de más de tres veces el límite superior de la normalidad) de la ALT, y un 0,57%, elevaciones similares de la AST.

En un 1,78% de pacientes tratados con cerivastatina durante un año, y en un 2,1% durante dos años, se observaron niveles elevados de creatina fosfoquinasa (CPK) tres veces mayores al límite superior de la normalidad. En pacientes tratados a lo largo del intervalo de dosificación de cerivastatina, un 0,26% de pacientes con niveles normales de CPK basal mostró elevaciones de CPK de más de diez veces el límite superior de la normalidad.

### **Notificaciones espontáneas**

Habituales (<10% y >1%): rabdomiólisis con cerivastatina en combinación con gemfibrozilo (algunos con insuficiencia renal secundaria a mioglobinuria).

Raras (<0,1% y >0,01%): rabdomiólisis con cerivastatina en monoterapia (algunos con insuficiencia renal secundaria a mioglobinuria)

Muy raras (<0,01% y >0,001%): reacción alérgica, anafilaxis, angioedema, hepatitis, y miositis.

## **4.9 Sobredosificación**

No se dispone de experiencia relativa a la sobredosificación con cerivastatina. No se conocen antídotos específicos de la cerivastatina. En caso de sobredosis se procederá al tratamiento sintomático y se instaurarán las medidas de soporte necesarias.

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propiedades farmacodinámicas**

ATC-Código: C10A A 06 inhibidor de la HMG-CoA reductasa.

La cerivastatina es un enantiómero puro de síntesis que actúa como inhibidor competitivo de la síntesis de colesterol, inhibiendo de forma específica el enzima HMG-CoA reductasa (hidroximetil-glutaril coenzima A). Este enzima cataliza la etapa determinante de la velocidad de síntesis de colesterol, la conversión de HMG-CoA a ácido mevalónico.

El lugar de acción principal de la cerivastatina es el hígado.

Los inhibidores de la HMG-CoA reductasa, al reducir el contenido intracelular de colesterol, dan lugar a un aumento de la respuesta de los receptores hepáticos de LDL, junto a una elevación del aclaramiento del colesterol-LDL y una reducción de los niveles séricos tanto de colesterol total como de colesterol-LDL.

El análisis global de los resultados de los ensayos clínicos con pacientes con hipercolesterolemia primaria tipo II A y II B ha demostrado que la cerivastatina reduce los niveles de colesterol total, colesterol-LDL y triglicéridos de forma dosis-dependiente y aumenta los niveles de colesterol-HDL.

### **5.2 Propiedades farmacocinéticas**

Absorción y biodisponibilidad: la cerivastatina se absorbe de manera rápida y prácticamente completa en el tracto gastrointestinal, alcanzando concentraciones plasmáticas máximas ( $C_{m\acute{a}x}$ )

transcurridas 2-3 h de su administración oral. La concentración máxima y el área bajo la curva de concentración/tiempo (AUC) aumentan de forma proporcional a la dosis durante el intervalo de dosificación de 50 a 400 microgramos.

La biodisponibilidad absoluta de la cerivastatina es aproximadamente del 60%. Los comprimidos de cerivastatina presentan la misma biodisponibilidad que la solución (es decir, la biodisponibilidad relativa es del 100%), con resultados similares de  $C_{m\acute{a}x}$  y  $T_{m\acute{a}x}$ . La ingestión concomitante de alimentos no ejerce ninguna influencia sobre la farmacocinética de cerivastatina.

La variabilidad intersujetos de cerivastatina en cuanto a AUC y  $C_{m\acute{a}x}$  se describe con coeficientes de variación de aproximadamente 30 a 40%.

Distribución: la tasa de unión de cerivastatina a las proteínas plasmáticas es elevada (99,1-99,5%). El volumen de distribución en el estado de equilibrio, de alrededor de 0,3 l/kg de peso corporal, indica que el fármaco únicamente presenta una penetración moderada en los tejidos. No se observa acumulación tras administración repetida.

Metabolismo: En el hombre hay dos vías metabólicas de igual importancia: la desmetilación de la parte etermetilbencílica que produce el metabolito M-1 y la hidroxilación en un grupo metilo del 6-isopropilo, que genera el metabolito M-23. El resultado de las reacciones combinadas de biotransformación es considerado como un metabolito menor M-24. Los tres metabolitos son inhibidores activos de HMG-CoA reductasa, con un valor  $ED_{50}$  similar a la sustancia inalterada, contribuyendo así a la actividad global del principio activo.

Experimentos in vitro empleando microsomas humanos hepáticos y células de expresión de los isozimas del citocromo P450 humano (confirmado mediante estudios diseñados específicamente para el mecanismo de interacción in vivo), demostraron que la cerivastatina se metaboliza mediante, al menos, dos isozimas del citocromo P450 (CYP), el CYP 2C8 y el CYP 3A4. El CYP 2C8 cataliza la formación del M-1 y M-23, casi con la misma intensidad. El CYP 3A4 sólo genera el M-1. La formación del metabolito secundario M-24 se cataliza por los mismos isozimas CYP.

De acuerdo con los resultados in-vitro de las investigaciones sobre la afinidad enzimática se infiere que la cerivastatina y sus principales metabolitos no inhiben ninguna de las subclases enzimáticas comunes del citocromo P450 (CYP 1A2, 2A6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 y 3A4).

Eliminación: La cerivastatina se elimina exclusivamente a través de la biotransformación mediada por el citocromo P450 (CYP 2C8 y 3A4) con una semivida plasmática de eliminación aproximada de 2-3 h. No se detecta principio activo inalterado en la orina. Menos del 2% de la dosis administrada se encuentra inalterada en heces. Alrededor de un 24% de la dosis se excreta en forma de metabolitos en la orina y un 70% en las heces. Con un aclaramiento de unos 0,2 l/h/kg, la cerivastatina se puede considerar como un fármaco de aclaramiento bajo.

La edad y el sexo no poseen efectos clínicos relevantes sobre la farmacocinética de la cerivastatina. Se han obtenido resultados farmacocinéticos comparables en diferentes grupos étnicos investigados.

Se administró una dosis oral única de 300 microgramos de cerivastatina a 18 pacientes con diversos grados de insuficiencia renal (según el aclaramiento de creatinina que oscilaba entre 9 y 84 ml/min) y a 6 voluntarios sanos de sexo masculino. Respecto a la cerivastatina, se observó



que los valores medios de AUC,  $C_{\text{máx}}$ ,  $t_{1/2}$  y de la fracción plasmática libre tenían tendencia a ser superiores en pacientes con insuficiencia renal. La AUC y el  $t_{1/2}$  del metabolito activo principal también tienden a ser superiores en los pacientes con insuficiencia renal aunque la  $C_{\text{máx}}$  fue inferior en los casos de insuficiencia renal severa.

Insuficiencia hepática: Dado que la cerivastatina está contraindicada en pacientes con hepatopatías activas, no se llevaron a cabo investigaciones farmacocinéticas en este colectivo de pacientes.

### **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad**

En ratas tratadas con dosis orales de 0,3 mg/kg se observó un incremento en los nacimientos de fetos muertos y un retraso en el desarrollo óseo de los fetos.

En el curso de una batería de ensayos in vitro e in vivo para la detección de mutaciones puntuales, aberraciones cromosómicas y lesiones del DNA, la cerivastatina no evidenció propiedades mutagénicas.

En ratones tratados con dosis orales de cerivastatina de 6,75 mg/kg/día (machos) y 11,5 mg/kg/día (hembras), se han observado tumores hepáticos que también se producen en roedores tratados con otras estatinas. Estas dosis son muy superiores a las dosis terapéuticas en humanos. Dichos hallazgos no se consideran relevantes en los humanos ya que el metabolismo de la cerivastatina es casi completamente diferente al de los ratones. No ha sido observado tumor alguno en ratas.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1 Lista de excipientes**

Manitol , crospovidona , povidona 25 , estearato de magnesio e hidróxido sódico .

Cerivastatina 0,1 – 0,3 mg:

Los comprimidos están recubiertos con una mezcla de hipromelosa , macrogol 4000 , dióxido titanio (E171) y óxido férrico (E172).

Cerivastatina 0,4 mg:

Los comprimidos están recubiertos con una mezcla de hipromelosa , macrogol 4000 y óxido férrico (E172).

### **6.2 Incompatibilidades**

No se han descrito.

### **6.3 Período de validez**

3 años.

### **6.4 Precauciones especiales de conservación**

Conservar en el envase original. No almacenar por encima de 25°C.

**6.5 Naturaleza y contenido del envase**

Cajas de cartón conteniendo blisters de polipropileno/aluminio.

Envase con 28 comprimidos.

**6.6 Instrucciones de uso / manipulación**

Ninguna en particular.

**FECHA DE LA AUTORIZACIÓN / REVISIÓN (PARCIAL) DEL TEXTO**

Junio 2001