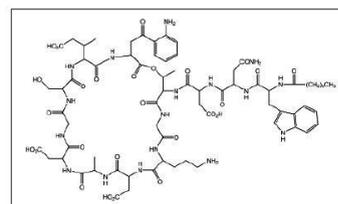


# BOLETÍN DE CASOS CLÍNICOS

Número 9

## DAPTOMICINA



**AUTORES:** IRENE RICOY SANZ, PILAR MARTÍNEZ ALBALADEJO

**REVISOR:** BEGOÑA PORTA OLTRA

**GRUPO FARMACOLÓGICO:** Antibiótico lipopeptídico

**MECANISMO DE ACCIÓN:** Daptomicina, en presencia de iones de calcio, se une a las membranas bacterianas de las células gram + tanto en fase de crecimiento como estacionaria, provocando un flujo de potasio que causa la despolarización de la membrana bacteriana, conduciendo a una rápida inhibición de la síntesis de proteínas, de ADN y de ARN. El resultado es la muerte de la célula bacteriana con una lisis celular insignificante.

**INDICACIONES TERAPÉUTICAS:**

- Pacientes adultos y pediátricos (de 1 a 17 años) con infecciones complicadas de piel y partes blandas (IPPBc).
- Pacientes adultos con endocarditis infecciosa del lado derecho (EID) debida a *Staphylococcus aureus*.
- Pacientes adultos y pediátricos (de 1 a 17 años) con bacteriemia por *Staphylococcus aureus* (BSA). Para su uso en adultos la bacteriemia debe estar asociada a EID o con IPPBc, mientras que, para su uso en pacientes pediátricos, la bacteriemia debe estar asociada a IPPBc.

**PRESENTACIONES DISPONIBLES:**

- Administración perfusión intravenosa (IV; 30-60 min): daptomicina polvo para solución inyectable y para perfusión, presentaciones de 350 mg y de 500 mg.

**POSOLOGÍA SEGÚN FICHA TÉCNICA para las indicaciones terapéuticas autorizadas (1):**

Indicación	Adultos	Niños (1-17 años)		Insuficiencia renal	
		Edad	Dosis	Cl. renal	Dosis
IPPBc sin BSA	4 mg/kg/d	1-<2 años	10 mg/kg/d <sup>1</sup>	≥30 mL/min	4 mg/kg/d
		2-6 años	9 mg/kg/d <sup>1</sup>		
		7-11 años	7 mg/kg/d	<30 mL/min <sup>2</sup>	4 mg/kg/2d
		12-17 años	5 mg/kg/d		
IPPBc con BSA	6 mg/kg/d	1-<2 años	12 mg/kg/d <sup>1</sup>	≥30 mL/min	6 mg/kg/d
		2-6 años	12 mg/kg/d <sup>1</sup>		
		7-11 años	9 mg/kg/d	<30 mL/min <sup>2</sup>	6 mg/kg/2d
		12-17 años	7 mg/kg/d		
EID debida a <i>S.aureus</i>	6 mg/kg/d	-		<30 mL/min <sup>2</sup>	6 mg/kg/2d

IPPBc: Infecciones complicadas de piel y partes blandas; BSA: bacteriemia por *Staphylococcus aureus*; EID: endocarditis infecciosa del lado derecho

**POSOLOGÍA para las indicaciones off label (2):**

Indicación off label	Posología
Bacteriemia por <i>S.epidermidis</i> resistente a meticilina	6-10 mg/kg/d
Bacteriemia por <i>Enterococcus</i> resistente a vancomicina	8-12 mg/kg/d
Endocarditis por <i>Enterococcus</i> resistente a penicilina, ampicilina y vancomicina	10-12 mg/kg/d
Abceso intracraneal/médula espinal por <i>Staphylococcus</i>	6-10 mg/kg/d
Meningitis por <i>Staphylococcus</i>	6-10 mg/kg/d
Osteomielitis por <i>Staphylococcus</i> o <i>Enterococcus</i>	6-10 mg/kg/d
Infección de la articulación protésica por <i>Staphylococcus</i> o <i>enterococcus</i>	6-10 mg/kg/d
Artritis séptica por <i>Staphylococcus</i>	6 mg/kg/d

**REACCIONES ADVERSAS:**

- Las reacciones adversas notificadas más frecuentemente (≥ 1/100 a < 1/10) son: Infecciones fúngicas, del tracto urinario, candidiasis, anemia, ansiedad, insomnio, mareos, cefalea,

hipertensión, hipotensión, dolor gastrointestinal y abdominal, náuseas, vómitos, estreñimiento, diarrea, flatulencia, distensión abdominal, niveles anormales de la función hepática (aumento de la alanina aminotransferasa, aspartato aminotransferasa o fosfatasa alcalina), erupción, prurito, creatinfosfoquinasa (CPK) elevada en suero, reacciones en la zona de perfusión, pirexia, astenia.

Aunque de menor frecuencia (< 1/10.000) pero más graves, se encuentran las reacciones: neumonía eosinofílica, erupción cutánea con eosinofilia y síntomas sistémicos causados por fármacos (DRESS), angioedema y rabdomiólisis.

### CARACTERÍSTICAS FARMACOCINÉTICAS (3):

- **DISTRIBUCIÓN:**
  - Volumen de distribución: 0,06-0,15 L/kg
  - Vd central: 4,8L
  - Vd periférico: 3,6L
  - Elevada unión a proteínas plasmáticas: 90-93%
- **METABOLISMO:** No se ha identificado donde se metaboliza.
- **ELIMINACIÓN:** Eliminación del 78% de forma inalterada por la orina, 5,7% de forma inalterada en las heces.
  - Aclaramiento renal: 0,05 a 0,1 mL/min/kg
  - Semivida: 7,7-8,3 horas en adultos y 4,41-7,5 horas en niños.
- **MODELO FARMACOCINÉTICO POBLACIONAL:** Modelo monocompartimental con eliminación de primer orden de Di Paolo et al. 2013 (desarrollado en pacientes con infección por gram+) (4).
- **ESTIMACIÓN NO COMPARTIMENTAL DEL AUC:** Método de Sawchuk-Zaske que caracteriza el perfil de concentración-tiempo del fármaco durante el intervalo de dosificación como una función monoexponencial y permite estimar el AUC a partir de un número reducido de muestras (5).



### PARÁMETROS PK/PD: OBJETIVOS TERAPÉUTICOS (6)(7)(8):

	Concentraciones objetivo (mcg/mL)	Observaciones
Concentración mínima plasmática (Cmin)	<24,3 mcg/mL	Una Cmin $\geq$ 24,3 mcg/mL se ha relacionado con aumento de <b>toxicidad</b> por daptomicina ( $\uparrow$ CPK) si duración superior a 14 días (50%).
AUC <sub>24h</sub> /CMI	>600-800	AUC <sub>24h</sub> /CMI > 400 <input type="checkbox"/> <b>Efecto bacteriostático</b> AUC <sub>24h</sub> /CMI > 600-800 <input type="checkbox"/> <b>Efecto bactericida</b> AUC <sub>24h</sub> /CMI > 939 <input type="checkbox"/> neumonía eosinofílica inducida por daptomicina y <b>miotoxicidad</b> ( $\uparrow$ CPK)
Concentración máxima plasmática (Cmax)/CMI	59-94	Cmax/CMI = 59-94 <input type="checkbox"/> <b>Efecto bacteriostático</b> de <i>S.aureus</i>

## MOTIVOS DE MONITORIZACIÓN TERAPÉUTICA (TDM)



- Disponibilidad de una técnica analítica.
- Elevada variabilidad interindividual de las concentraciones plasmáticas, especialmente en pacientes sépticos y con función renal alterada.
  - o Principales covariables: sexo, peso corporal, albúmina, función renal.
- Buena correlación entre concentración plasmática y respuesta/toxicidad
- Evidencia de puntos de corte de concentraciones asociados a respuesta/toxicidad.
- Evidencia cada vez mayor sobre su utilidad clínica.

## PACIENTE CANDIDATO A TDM

- Grupos poblacionales y estados fisiopatológicos en los que se prevé una alteración del comportamiento farmacocinético:
  - Endocarditis y bacteriemia (dosis  $\geq 6$  mg/kg/día)
  - Paciente crítico
  - Insuficiencia renal
  - Hipoalbuminemia
  - Obesidad (IMC  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>)
  - Mala evolución clínica
  - Infección multirresistente
- Las condiciones de monitorización son:
  - Antes de la 4ª dosis
  - Concentración pre-dosis y 60 minutos (30 minutos post-finalización)

## TÉCNICA ANALÍTICA

- Cromatografía líquida de alta resolución (HPLC).  
Matriz: plasma

## CASO CLÍNICO: MONITORIZACIÓN FARMACOCINÉTICA DE DAPTOMICINA EN UN PACIENTE CON BACTERIEMIA POR *STAPHYLOCOCCUS EPIDERMIDIS* RESISTENTE A LINEZOLID

Presentamos un caso clínico de un paciente con bacteriemia por *Staphylococcus epidermidis* resistente a meticilina y linezolid y, concentraciones plasmáticas de daptomicina subterapéuticas que, tras ajuste posológico guiado por TDM, consigue concentraciones dentro del intervalo terapéutico y curación microbiológica.

### EL PACIENTE



Varón 69 años

Peso 70 kg

Antecedentes:

NO RAM

Exfumador

Hipertensión arterial

Diabetes mellitus tipo II

Tumor vesical

Hiperplasia benigna de próstata

Úlcera gastroduodenal

Colectomía derecha laparoscópica por adenoma vellosa

Tratamiento habitual:

Metformina + vildagliptina 850/50mg cada 24h

Candesartan 8mg cada 24h

Tamsulosina + solifenacina 0,4/6mg cada 24h

### DESCRIPCIÓN DEL CASO

Varón de 69 años, sin alergias/intolerancias conocidas, exfumador desde 05/2022, índice tabáquico: 50 paquetes/año. Como antecedentes médicos de interés destacan hipertensión arterial, diabetes mellitus tipo II, tumor vesical, hiperplasia benigna de próstata y úlcera gastroduodenal con hemorragia digestiva alta (16/02/22) y como antecedentes quirúrgicos exéresis nódulo de cuerda vocal, resección transuretral vesical + quimioterapia, resección transuretral de próstata y colectomía derecha laparoscópica (15/09/22) por adenoma vellosa en ciego con posterior dehiscencia de anastomosis íleo-cólica + ileostomía terminal (18/09/22). Además, se encuentra en seguimiento por nefrología desde el 01/2023 por deterioro de la función renal.

El 18/05/2023 ingresa de forma programada para cirugía de reconstrucción del tránsito intestinal y reparación de pared abdominal. Durante su estancia hospitalaria desarrolla múltiples complicaciones. Inicialmente tras la cirugía alcanza estabilidad clínica y es dado de alta de la unidad de reanimación a la sala de hospitalización; sin embargo, reingresa hasta en tres ocasiones en situación de shock por hemorragia digestiva alta por úlcera duodenal. Durante su estancia desarrolla colección intrabdominal que se drena y, se coloca VAC (Vacuum assisted closure) y drenaje en lecho de anastomosis.

El 05/07/2023 el paciente reingresa en reanimación (Creatinina 1,26 g/dL; FG CKD-EPI 58 mL/min/1,73m<sup>2</sup>; albumina 1,6 g/dL; portador de dos drenajes), de nuevo por episodio de hemorragia digestiva alta con shock hipovolémico, se encuentra en tratamiento con meropenem, anidulafungina y linezolid y, se extraen hemocultivos y cultivos del drenaje obteniéndose los siguientes resultados:

- Hemocultivo 05/07 obtenido de Catéter Central (2/3 extracciones +): *Staphylococcus epidermidis* resistente a meticilina y linezolid y, sensible a daptomicina (CMI=0,5)
- Cultivo 06/07 de líquido peritoneal (antibioterapia dirigida): *Proteus mirabilis* (meropenem), *Enterococcus faecalis* (linezolid), *Enterococcus faecium* (linezolid) y *Pseudomonas aeruginosa* (meropenem).

Ante estos hallazgos se añade al tratamiento antibiótico (linezolid, anidulafungina y meropenem) daptomicina a dosis de 6 mg/kg/día (420 mg). Tras cuatro días de tratamiento y el recambio de las vías de administración parenteral, se observa descenso de los signos de infección.

El 13/07/23 tras tres días de tratamiento con daptomicina se solicita monitorización de la concentración plasmática del fármaco mediante la obtención de dos muestras una pre-dosis y otra a los 30 minutos tras la finalización de la administración. Se obtuvo una C<sub>min</sub> = 15 mcg/mL, una C<sub>max</sub> = 36,2 mcg/mL y se estimó mediante el método de Sawchuk-Zaske un AUC/CMI de 578,3 mg h/L, que se encuentra en el límite inferior del objetivo bactericida (AUC/CMI 600-800 mg h/L). Ante este resultado y dado que presenta albumina mantenida en 1,9 g/dL se recomienda mantener la pauta posológica (6 mg/kg  $\times$  420 mg) y repetir nueva monitorización el 19/07/23.

El 19/07/23 tras diez días de tratamiento con daptomicina se obtiene una C<sub>min</sub> = 7,52 mcg/mL, una C<sub>max</sub> = 44,10 mcg/mL y un AUC/CMI de 500 mg h/L para *Staphylococcus epidermidis*, por debajo del objetivo bactericida por lo que se recomienda modificar la pauta posológica a 8 mg/kg/día (560 mg). Se recomendó monitorizar de nuevo en 6 días.

El 20/07/23 se desescala la antibioterapia a ciprofloxacino + daptomicina.

Finalmente, el 25/07/23 es dado de alta a sala de hospitalización por mejoría clínica y de los parámetros infecciosos. Se obtiene una  $C_{min} = 12,40$  mcg/mL, una  $C_{max} = 91$  mcg/mL y un AUC/CMI de 932 mg h/L, consiguiéndose el objetivo bactericida para *Staphylococcus epidermidis*. Se recomendó mantener la pauta posológica y repetir nueva monitorización en 6 días si continuaba con el tratamiento.

El 31/07/23 tras 21 días de tratamiento con daptomicina, se consigue la negativización de los cultivos microbiológicos de líquido peritoneal y hemocultivos y, se finaliza el tratamiento con este fármaco. En ningún momento del seguimiento se observó aumento de la CPK.

## MÉTODO SOAP: monitorización PK de daptomicina y optimización posológica

Problema médico	Objetivo farmacéutico
Paciente intervenido quirúrgicamente para reconstrucción intestinal que debuta con bacteriemia por <i>Staphylococcus epidermidis</i> resistente a linezolid y sensible a daptomicina (CMI = 0,5S)	Optimización del régimen posológico de daptomicina mediante la monitorización farmacocinética pre-dosis y 30 min post-dosis y el cálculo del AUC/CMI

### Subjetivo

Deposiciones líquidas sanguinolentas, distensión abdominal, vómitos, palidez mucocutánea, síncope.

### Objetivo

Aumento progresivo de la proteína C reactiva (PCR) hasta 333 mg/L, leucocitosis de  $22.100 \times 10^6/L$ , anemia con hemoglobina de 5,6 g/dL, creatinina 1,26 g/dL, hipoalbuminemia con albúmina 1,6 g/dL, TAC abdomino-pélvico 09/06 donde se observan signos de perforación intestinal con abundante líquido y signos de peritonitis.

Pruebas microbiológicas: hemocultivos 05/07 positivos para *Staphylococcus epidermidis* sensible a daptomicina (CMI=0,5), cultivo líquido peritoneal 06/07

*Enterococcus faecalis* sensible a linezolid (CMI=2), cultivo líquido ascítico 13/07 *Enterococcus faecium* sensible a linezolid (CMI=2).

### **Análisis**

Tras hallazgos microbiológicos en paciente séptico ingresado en una unidad de cuidados intensivos de bacteriemia por *Staphylococcus epidermidis* sensible a daptomicina y resistente a linezolid, se decide cobertura antibiótica con daptomicina IV a dosis inicial de 6 mg/kg (420 mg; peso 70 kg) asociado a antibioterapia para cobertura del resto de microorganismos aislados con meropenem, anidulafungina y linezolid.

### **Plan**

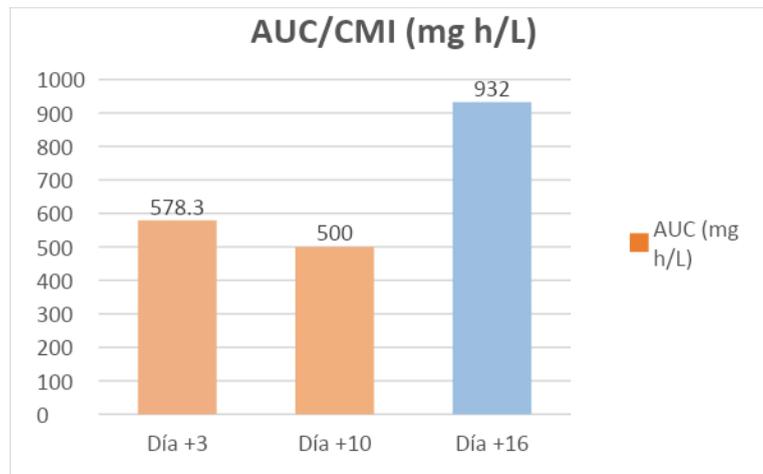
Con el objetivo de conseguir un efecto bactericida de daptomicina, se determinaron concentraciones plasmáticas pre-dosis (C<sub>min</sub>) y concentraciones 30 minutos tras la finalización de la administración (C<sub>máx</sub>) para poder obtener el AUC mediante el método de Sawchuk-Zaske (estimación no compartimental). Se controlaron también los parámetros clínicos y bioquímicos de infección para favorecer la correcta evaluación de la respuesta al tratamiento, así como de los posibles efectos adversos.

### **Seguimiento**

Con la concentración obtenida 3 días tras el inicio del tratamiento (día +3; C<sub>min</sub> = 15 mcg/m; C<sub>máx</sub> = 36,2 mcg/mL), se calculó un AUC/CMI = 578,3 mg h/L (CMI =1), que se situaba en el límite inferior del intervalo terapéutico bactericida (600-800 mg h/L). En este momento la paciente presentaba ya una respuesta clínica y analítica inicial encontrándose apirética, con descenso de la PCR a 217 mg/L y leucocitosis a 14.100 x10<sup>6</sup>/L y sin necesidad de transfusiones.

Se realiza una segunda monitorización 1 semana más tarde (día +10; C<sub>min</sub> = 7,52 mcg/mL; C<sub>máx</sub> = 44,1 mcg/mL), obteniendo un valor de AUC/CMI = 500 mg h/L (CMI=1). En base a este resultado, con concentraciones por debajo del objetivo bactericida, se decide aumento de dosis a 8 mg/kg (560 mg) teniendo en cuenta los antecedentes de gravedad del paciente y los distintos hallazgos microbiológicos.

Por último, 6 días más tarde se realiza una tercera monitorización farmacocinética (día +16; C<sub>min</sub> = 12,4 mcg/mL; C<sub>máx</sub> = 91 mcg/mL) obteniendo un valor de AUC/CMI = 932 mg h/L. Además, el paciente se encuentra estable, afebril y con reactantes de fase aguda en descenso (leucocitos = 7500 x10<sup>6</sup>/L; PCR 105 mg/L) por lo que se decide alta a sala de hospitalización y desescalada antibiótica a ciprofloxacino + daptomicina.



El paciente continuó evolucionando favorablemente, sin dolor abdominal, tolerando dieta oral progresiva y nutrición enteral, y con tránsito intestinal. El 31/07 a los 21 días de tratamiento con daptomicina se retira tratamiento y el día 11/08 se da de alta hospitalaria sin presentar nuevos aislamientos microbiológicos en cultivo de líquido peritoneal ni hemocultivos.

Desde entonces en seguimiento en consultas externas de cirugía general, sin haber vuelto a presentar visitas a urgencias ni infecciones de la herida quirúrgica.

## DISCUSIÓN

La monitorización farmacocinética de daptomicina permite la individualización de la pauta posológica en pacientes con infecciones habitualmente complicadas y difíciles de erradicar. Además, es especialmente importante en pacientes sépticos y/o ingresados en unidades de cuidados intensivos, como ocurre en este caso clínico, ya que los parámetros farmacocinéticos pueden verse alterados.

La  $C_{min}$  nos permite valorar la seguridad de la pauta posológica. No obstante, es también necesario el cálculo del AUC/CMI a partir de la concentración pre-dosis y post-dosis, ya que se correlaciona muy bien con la efectividad del fármaco caracterizado por ser un fármaco con actividad dosis-dependiente.

Este parámetro PK/PD puede estimarse mediante modelos matemáticos no compartimentales (Sawchuk-Zaske) o mediante métodos bayesianos (estándar de

referencia). El método de Sawchuk-Zaske utiliza una fórmula matemática sencilla que permite estimar con exactitud y precisión el AUC de vancomicina, aminoglucósidos y daptomicina a partir de dos valores de concentraciones plasmáticas extraídas durante un intervalo de dosificación (por ejemplo, C<sub>max</sub> y C<sub>min</sub>). En el seguimiento y evaluación

de este paciente se han obtenido unos valores de AUC con un porcentaje de error de entre un -5,5 a 12,2% y un R<sup>2</sup> = 0,98 con respecto al modelo poblacional de *Di Paolo et al.*

Monitorización	Modelo monocompartimental ( <i>Di Paolo et al.</i> )	Modelo no compartimental (Sawchuk-Zaske)
1 <sup>a</sup> 13/07/23	AUC = 612,2 mg h/L	AUC = 578,3 mg h/L
2 <sup>a</sup> 19/07/23	AUC = 512,2 mg h/L	AUC = 500 mg h/L
3 <sup>a</sup> 25/07/23	AUC = 830,9 mg h/L	AUC = 932 mg h/L

El caso clínico presentado demuestra la importancia de dicha monitorización, al tratarse de un paciente hospitalizado en una unidad de cuidados intensivos, con infección multiresistente. Con la dosis estándar de daptomicina el paciente presentó concentraciones plasmáticas infraterapéuticas. No obstante, el aumento de dosis permitió alcanzar concentraciones plasmáticas óptimas que se correlacionaron con una mejoría clínica y la resolución de la infección.

## CONCLUSIONES

- La monitorización proactiva de las concentraciones plasmáticas es una estrategia que permite reducir la variabilidad farmacocinética y personalizar el tratamiento con el objetivo de conseguir una mayor eficacia y seguridad, especialmente en pacientes sépticos en los que los parámetros farmacocinéticos pueden verse alterados.
- El cálculo del parámetro AUC/CMI es el que mejor se correlaciona con la efectividad del fármaco y su estimación mediante la fórmula de Sawchuk-Zaske, a partir de 2 muestras (pre-dosis y a los 30 minutos), nos permite valorar adecuadamente y de una manera sencilla la exposición al fármaco.

## BIBLIOGRAFÍA

1. :: CIMA :: FICHA TECNICA CUBICIN 350 MG POLVO PARA SOLUCION INYECTABLE Y PARA PERFUSION [Internet]. [citado 18 de septiembre de 2023]. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/05328001/FT\\_05328001.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/05328001/FT_05328001.html)

2. Search - UpToDate [Internet]. [citado 18 de septiembre de 2023]. Disponible en:  
[https://www.uptodate-com.sangva.a17.csinet.es/contents/daptomycin-drug-information?search=daptomycin&source=panel\\_search\\_result&selectedTitle=1~76&usage\\_type=panel&kp\\_tab=drug\\_general&display\\_rank=1](https://www.uptodate-com.sangva.a17.csinet.es/contents/daptomycin-drug-information?search=daptomycin&source=panel_search_result&selectedTitle=1~76&usage_type=panel&kp_tab=drug_general&display_rank=1)
3. Drug Result Page - Respuestas rápidas - Pharmacokinetics - Pharmacokinetics [Internet]. [citado 18 de septiembre de 2023]. Disponible en:  
<https://www.micromedexsolutions.com/micromedex2/librarian/PFDefaultActionId/evidencexpert.DolntegratedSearch?navitem=topHome&isToolPage=true#>
4. Di Paolo A, Tascini C, Polillo M, Gemignani G, Nielsen EI, Bocci G, et al. Population pharmacokinetics of daptomycin in patients affected by severe Gram-positive infections. *Int J Antimicrob Agents*. septiembre de 2013;42(3):250-5.
5. Pai MP, Russo A, Novelli A, Venditti M, Falcone M. Simplified Equations Using Two Concentrations To Calculate Area under the Curve for Antimicrobials with Concentration-Dependent Pharmacodynamics: Daptomycin as a Motivating Example. *Antimicrob Agents Chemother* [Internet]. junio de 2014 [citado 18 de septiembre de 2023];58(6):3162-7. Disponible en:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4068499/>
6. Falcone M, Russo A, Cassetta MI, Lappa A, Tritapepe L, d'Ettoire G, et al. Variability of pharmacokinetic parameters in patients receiving different dosages of daptomycin: is therapeutic drug monitoring necessary? *J Infect Chemother*. agosto de 2013;19(4):732-9.
7. Balice G, Passino C, Bongiorno MG, Segreti L, Russo A, Lastella M, et al. Daptomycin Population Pharmacokinetics in Patients Affected by Severe Gram-Positive Infections: An Update. *Antibiotics (Basel)* [Internet]. 7 de julio de 2022 [citado 18 de septiembre de 2023];11(7):914. Disponible en:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9311615/>
8. Safdar N, Andes D, Craig WA. In Vivo Pharmacodynamic Activity of Daptomycin. *Antimicrob Agents Chemother* [Internet]. enero de 2004 [citado 18 de septiembre de 2023];48(1):63-8. Disponible en:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC310158/>

Editado por: Grupo de Farmacocinética de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria  
C/ Serrano, 40. 28001 Madrid  
Tel: +34 91 571 44 87 Fax: +34 91 571 45 86  
Email: sefh@sefh.es  
Web: <http://www.sefh.es>  
ISSN: 2697-083X