

Revisado. Consultar boletín INFAC Nº 8 año 2018

ACTUALIZACIÓN EN EL TRATAMIENTO DEL DOLOR NEUROPÁTICO

Sumario

- Introducción
- Tratamiento farmacológico
 - Antidepresivos
 - Antiepilépticos
 - Opioides
 - Tratamientos tópicos
 - Tratamiento combinado
- Selección de fármacos según el tipo de dolor neuropático
 - Neuralgia postherpética (NPH)
 - Polineuropatía dolorosa (PND)
 - Neuralgia del trigémino (NT)
- Conclusiones

El boletín INFAC es una publicación mensual 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

INTRODUCCIÓN

La Asociación Internacional para el Estudio del Dolor define el dolor neuropático como un dolor desencadenado o causado por una lesión o disfunción primaria del sistema nervioso (central o periférico)^{1,2}. El paciente refiere un dolor continuo, quemante, que puede acompañarse de crisis paroxísticas de dolor lancinante o eléctrico; este dolor puede ser espontáneo o bien secundario a pequeños estímulos. El dolor puede producirse como una respuesta aumentada a un estímulo doloroso (hiperalgesia) o en respuesta a un estímulo habitualmente no doloroso (alodinia). En este caso, estímulos ambientales cotidianos tales como el roce de la ropa, una ligera brisa o las variaciones de temperatura ambiental pueden producir dolor².

El origen del dolor neuropático puede ser tan diferente como una infección, trauma, alteraciones metabólicas, quimioterapia, cirugía, compresión neuronal, etc³. Sus mecanismos etiológicos no están del todo claros aunque se relacionan con la sensibilización de las neuronas¹.

La epidemiología del dolor neuropático no ha sido estudiada adecuadamente. Se estima que puede afectar al 1-3% de la población^{3,4}.

En este boletín se revisará la información disponible sobre los grupos farmacológicos utilizados para el alivio de los tres tipos de dolor neuropático más estudiados: neuralgia postherpética (NPH), polineuropatía dolorosa (PND) y neuralgia del trigémino (NT).

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

El objetivo principal del tratamiento del dolor neuropático es el alivio del dolor; sin embargo, incluso la estrategia terapéutica más adecuada, en ocasiones únicamente es capaz de reducir el dolor hasta un nivel más tolerable⁵. A pesar de la variedad de agentes disponibles y del considerable incremento en el número de ensayos clínicos aleatorizados en los últimos años, el tratamiento médico del dolor neuropático sigue estando lejos de poder considerarse satisfactorio, ya que menos de la mitad de los pacientes consiguen un beneficio significativo^{5,6}.

Se han utilizado muchos tipos de fármacos diferentes para el tratamiento del dolor neuropático: antidepresivos, antiepilépticos, opioides, agentes tópicos, etc⁷. Ningún fármaco funciona en todos los tipos y estadios del dolor neuropático, y teniendo en cuenta la diversidad de mecanismos productores del dolor y de las respuestas de los pacientes, el tratamiento debe ser individualizado. Además de la analgesia, a la hora de individualizar el tratamiento se deben considerar otros factores como la comorbilidad, tolerabilidad, riesgo de efectos adversos, beneficios adicionales como mejora del sueño, del humor o de la calidad de vida, y el coste-efectividad para el paciente y el sistema sanitario⁴.

La mayoría de los estudios realizados incluyen pacientes con NPH, PND o NT^{5,6}. Los fármacos que han mostrado ser eficaces en estos tres cuadros se utilizan por extrapolación

Ningún fármaco es eficaz en todos los tipos de dolor neuropático

en otras condiciones de dolor neuropático central y periférico en las que no existe evidencia suficiente de su eficacia⁵.

ANTIDEPRESIVOS

– Antidepresivos tricíclicos (ATC) se han usado desde hace tiempo para tratar el dolor neuropático y, de hecho, son considerados por muchos autores fármacos de primera línea en este tipo de dolor^{1,5,8}. Su efecto analgésico está demostrado independientemente de su efecto sobre el estado de ánimo, por lo que los pacientes con dolor y sin depresión pueden responder igualmente a estos fármacos⁹⁻¹¹. El efecto analgésico parece que ocurre con dosis más bajas y más rápidamente que el efecto antidepresivo³. Su uso está limitado por sus efectos adversos, especialmente los cardiovasculares. El fármaco sobre el que se dispone de mayor información es amitriptilina, aunque no es el más recomendable para los pacientes ancianos debido al riesgo de efectos adversos significativos¹⁰. En la tabla 1 se describen los principales efectos adversos de estos y otros fármacos usados en el dolor neuropático. Aunque la experiencia de uso es menor, parece que nortriptilina o desipramina son mejor toleradas.

– Antidepresivos no tricíclicos: la evidencia de su eficacia y su experiencia de uso son más limitadas.

• Los inhibidores de la recaptación de serotonina-noradrenalina (IRSN) como venlafaxina o duloxetina han mostrado en varios ensayos ser eficaces en la neuropatía

diabética, aunque sus efectos en general son moderados⁶⁻⁸. Duloxetina sólo se ha comparado frente a placebo y venlafaxina ha demostrado ser más eficaz que placebo pero menos que amitriptilina⁶. Venlafaxina no tiene la indicación aprobada en dolor neuropático; duloxetina sólo en dolor neuropático periférico diabético¹².

- Aunque en general los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) son mejor tolerados que los tricíclicos, su eficacia en el tratamiento del dolor neuropático es menor, y no tienen esta indicación aprobada^{5,8,10,12}.

ANTIEPILÉPTICOS

Los fármacos antiepilépticos se utilizan en el manejo del dolor desde los años 60. Son útiles en el dolor neuropático crónico, especialmente cuando éste es de tipo lacerante o de quemazón¹³. Los antiepilépticos presentan múltiples mecanismos de acción que pueden proporcionar beneficios clínicos en el tratamiento de estos pacientes⁷.

- Gabapentina es el antiepiléptico con mayor grado de evidencia en el tratamiento del dolor neuropático hoy en día. Ha demostrado su eficacia en estudios frente a placebo en neu-

ropatía diabética, y frente a placebo y a amitriptilina en NPH. Actualmente, gabapentina se utiliza ampliamente como fármaco de primera elección en dolor neuropático¹⁴, ya que en general es bien tolerado y no presenta interacciones farmacológicas relevantes.

- Pregabalina es un nuevo antiepiléptico, farmacológicamente relacionado con gabapentina, que en estudios recientes ha demostrado su eficacia frente a placebo en NPH y neuropatía diabética^{4,15,16}. Su experiencia de uso es mucho más limitada.
- Carbamazepina fue uno de los primeros antiepilépticos usados en el dolor neuropático. Una revisión Cochrane concluyó que carbamazepina es eficaz en el tratamiento de la NT¹³; sin embargo, no tiene indicación aprobada en neuropatía diabética ni NPH¹².

La información referente a otros antiepilépticos como lamotrigina, levetiracetam, oxcarbazepina, topiramato, valproato o zonisamida en el tratamiento del dolor neuropático es insuficiente para valorar su utilidad^{1,4,5}. Además no tienen aprobado su uso en esta indicación¹².

El uso de antiepilépticos en el dolor neuropático sigue generalmente las mismas pautas de dosificación y monitorización que en el tratamiento de la epilepsia, aunque algunos pacientes podrían beneficiarse de dosis más bajas¹⁷.

Tabla 1. Dosificación y efectos adversos más frecuentes de los fármacos utilizados en el tratamiento del dolor neuropático^{4,6,9-12,15,17-19}

Fármaco	Dosis	Efectos adversos	Observaciones
ANTIDEPRESIVOS			
Tricíclicos – Amitriptilina	DI: 10-25 mg/día en dosis única a la hora de acostarse. Incrementar 10-25 mg cada semana DH: 50-150 mg/día DM: 150 mg/día	Anticolinérgicos: sequedad de boca, estreñimiento, retención urinaria y taquicardia Otros: hipotensión ortostática, sedación, confusión, aumento de peso o trastornos cardíacos como bloqueo en la conducción ^{4,6,9}	El tratamiento debe retirarse de forma gradual
IRSN – Duloxetina	DI: 60 mg/día en dosis única con o sin comidas DH: 60 mg/día DM: 120 mg/día en dosis divididas	Náuseas, somnolencia, cefalea y mareos	Evaluar la respuesta a los 2 meses No es probable una respuesta adicional posterior El tratamiento debe retirarse de forma gradual
ANTIEPILÉPTICOS			
Gabapentina	DI: 300 mg/8 h. Incrementar en 300 mg cada semana DH: 1.200-1.400 mg/día DM: 3.600 mg/día	Somnolencia, alteraciones del humor, diarrea, ataxia, fatiga, náuseas y vértigo ¹⁷	Reducir dosis en insuficiencia renal y en ancianos
Pregabalina	DI: 50-150 mg/día en 2-3 dosis. Incrementar en 50-150 mg cada semana DH: 300-600 mg/día DM: 600 mg/día	Vértigo, estreñimiento, fatiga, náuseas, sedación, aumento de peso, visión borrosa ¹¹	Precaución si se usa con glitazonas, por mayor probabilidad de edema periférico y de incremento de peso ⁵ Reducir dosis en insuficiencia renal y en ancianos
Carbamazepina	DI: 100-200 mg/día en 3-4 dosis. Incrementar en 100-200 mg cada semana DH: 600-1.200 mg/día DM: 1.600 mg/día	Ataxia, vértigo, diplopia o náuseas Raramente se han descrito casos de agranulocitosis, o anemia aplásica ¹¹	
OPIOIDES			
Menores – Tramadol	DI: 50 mg/día en 2 dosis. Incrementar en 50 mg cada semana DH: 50-100 mg/6-8 h - DM: 800 mg/día	Náuseas, vómitos, sudor, mareo, sequedad de boca, sedación, riesgo aumentado de convulsiones, síndrome serotoninérgico ^{10,18}	Se necesita ajuste de dosis en insuficiencia renal o hepática ¹⁰
Mayores – Morfina	DI: 5-15 mg de liberación rápida cada 4 horas. A los 7-15 días pasar a liberación retardada DH: 120 mg/día - DM: 180 mg/día	Náuseas, vómitos, estreñimiento, somnolencia y vértigos ¹⁹	Habitualmente es necesario tratar el estreñimiento que provoca

DI: Dosis inicial y titulación; DH: Dosis habitual; DM: Dosis máxima. Se han incluido sólo los fármacos con la indicación aprobada.

OPIOIDES

Históricamente se ha creído que los opioides no eran eficaces en el tratamiento del dolor neuropático. Esto está cambiando a la vista de los resultados de estudios recientes, en los que se ha demostrado la eficacia de morfina, oxicodona, metadona y tramadol³. Es preferible su uso en pauta fija, en vez de "a demanda"¹.

- Tramadol es un opioide débil que se ha comparado frente a placebo en NPH y neuropatía diabética y ha mostrado un efecto beneficioso¹⁸.
- Un metanálisis de ensayos clínicos aleatorizados (ECA) ha revelado que los opioides a corto plazo (alivio del dolor en 24 horas) siguen mostrando datos contradictorios (estudios con alfentanilo, codeína, fentanilo, ketamina, meperidina o morfina); sin embargo, en estudios de duración intermedia (de 8 días a 8 semanas) oxicodona, morfina y metadona resultaron ser eficaces en la reducción del dolor neuropático¹⁹.

En un estudio cruzado en el que los pacientes recibieron consecutivamente ATC y opioides mayores, éstos manifestaron su preferencia por los opioides³. El tratamiento se comienza con dosis bajas que se incrementan progresivamente hasta alcanzar un alivio sintomático del dolor con efectos adversos tolerables. Si los pacientes no responden a dosis moderadas (40 mg de oxicodona o 60 mg de morfina cada 12 horas), no es probable que respondan a dosis mayores, que, por otra parte, presentan un mayor riesgo de efectos adversos¹.

Los parches de fentanilo se están utilizando con frecuencia en el tratamiento de estos pacientes. Su indicación es dolor crónico que requiere

Con frecuencia es necesaria la combinación de fármacos

analgesia con opioides¹². Sin embargo, apenas hay estudios en los que haya demostrado su eficacia en el dolor neuropático.

TRATAMIENTOS TÓPICOS

Capsaicina

Los resultados de los estudios con capsaicina (0,075%) en NPH y PND reflejan información contradictoria^{3,4}. Su efecto es de breve duración, por lo que debe aplicarse de 4 a 5 veces al día. Es necesario instruir a los pacientes y advertirles de que al inicio provoca aumento de calor local. El efecto secundario más frecuente es la sensación de quemazón en la zona aplicada; también pueden aparecer prurito y eritema. Estos efectos adversos locales desaparecen normalmente tras unos días de tratamiento⁹.

Lidocaína

La aplicación repetida de parches de lidocaína al 5% ha mostrado eficacia en pacientes con NPH con alodinia en estudios controlados con placebo, todos ellos de corta duración. Estas presentaciones de lidocaína no están disponibles en España.

TRATAMIENTO COMBINADO

Debido a la escasa eficacia de los tratamientos habituales, y a pesar de que las evidencias existentes no son muy abundantes, con cierta frecuencia se recurre a la utilización de un tratamiento combinado, especialmente en pacientes que presentan una respuesta sólo parcial a la monoterapia. En estos casos, la terapia con dos o más fármacos, con diferentes mecanismos de acción, y a dosis menores que las máximas utilizadas en monoterapia, puede dar mejores resultados, sin incrementar los efectos adversos^{4,5,10}.

SELECCIÓN DE FÁRMACOS SEGÚN EL TIPO DE DOLOR NEUROPÁTICO

Para seleccionar el tratamiento idóneo para cada tipo de dolor neuropático lo más adecuado sería basarse en comparaciones directas entre los diferentes fármacos. Sin embargo, se han llevado a cabo muy pocas comparaciones directas. Una aproximación alternativa muy utilizada para estimar la eficacia y seguridad relativa de los fármacos es utilizar los conceptos de: NNT (números necesarios a tratar) y NNH (números necesarios para dañar "number needed to harm"). Los NNT que se facilitan en la tabla 2 se refieren al número de pacientes que es necesario tratar para que un paciente obtenga un alivio del dolor de al menos el 50%. El NNH muestra el número de pacientes que se tratan por cada paciente que abandona los ensayos debido a un efecto adverso¹⁶. No existe un número ideal a partir del cual pueda considerarse adecuado un tratamiento; lo deseable es un NNT lo más bajo posible y un NNH lo más alto posible. Esta aproximación tiene sus limitaciones por las diferencias metodológicas de los ensayos, la corta duración de la mayoría de ellos y la falta de consideración de otros resultados como incapacidad o calidad de vida⁴.

Amitriptilina y gabapentina son los fármacos de primera elección en NPH y PND

Neuralgia postherpética

Es una secuela común del Herpes Zóster y se ha definido tradicionalmente como la persistencia de dolor al menos un mes después de la desaparición de las lesiones cutáneas^{9,20,21}. Una clasificación más reciente se refiere a la NPH como "dolor que persiste a los 4 meses del comienzo del rash", dejando la definición anterior para la neuralgia herpética aguda. La resolución espontánea del dolor es habitual en pacientes cuya NPH ha durado menos de 6 meses²¹.

En base a la evidencia disponible se recomiendan como fármacos de primera elección para la NPH los antidepresivos tri-

cíclicos (principalmente amitriptilina) y gabapentina; de segunda línea, opioides mayores (morfina, oxicodona) y como alternativas tramadol y capsaicina⁶.

Polineuropatía dolorosa

Es un tipo de dolor neuropático común. Su mayor exponente es la polineuropatía diabética. Los pacientes habitualmente presentan dolores espontáneos y provocados por estímulos con una distribución distal y simétrica. La PND diabética y la no diabética son similares tanto en la sintomatología como en la respuesta al tratamiento⁶.

Los fármacos recomendados en el tratamiento de la PND como de primera elección son antidepresivos tricíclicos (amitriptilina) y gabapentina; de segunda elección, opioides mayores (oxicodona), y como alternativa, duloxetina^{6,16}.

Neuralgia del trigémino

Se define como episodios recurrentes de dolor repentino, normalmente unilateral, severo, breve y lancinante en la distribución de una o más ramas del nervio trigémino²². Cada episodio puede durar un máximo de 2 minutos; sin embargo, pueden suceder múltiples series de episodios a lo largo de un día o de varios años²⁰.

La mayoría de los estudios se han llevado a cabo con antiépilépticos, en concreto con carbamazepina, que es el fármaco de primera elección. Varios autores postulan oxcarbazepina como alternativa a carbamazepina; sin embargo, los estudios con este fármaco en NT son escasos y con pocos pacientes^{6,22}.

Lamotrigina se ha comparado en un ensayo frente a placebo, resultando ser más eficaz¹⁶.

De estos tres antiépilépticos sólo carbamazepina tiene la indicación aprobada en NT¹².

Tabla 2. Fármacos que han demostrado eficacia en los diferentes tipos de dolor con sus respectivos NNT y NNH^{6,16}

		NNT			NNH*
		Neuralgia postherpética	Polineuropatía dolorosa	Neuralgia del trigémino	
Antidepresivos	- ATC	2,8(2,2-3,8)	2,1(1,9-2,6)	-	14,7 (10-25)
	- IRSN	-	5,5(3,4-14)	-	
Antiepilépticos	- Carbamazepina	-	-	1,7(1,3-2,2)	21,7(13-79) 17,8(12-30) - 17,8(12-30) -
	- Gabapentina	4,4(3,3-6,1)	3,9(3,2-5,1)•	-	
	- Lamotrigina	-	-	2,1(1,3-6,1)	
	- Pregabalina	4,9(3,7-7,6)	3,9(3,2-5,1)•	-	
	- Valproato	-	2,5(1,4-4,2)	-	
Opioides	- Opioides mayores†	2,6(2,0-3,8)	2,6(1,7-6)	-	17,1(10-66) 9(6-18)
	- Tramadol	4,8(2,6-26,9)	3,5(2,4-6,4)	-	
Otros	- Capsaicina	3,2(2,2-5,9)	11(5,5-317)	-	11,5(8-20)

* NNH: Combinado para todo tipo de dolor neuropático; • NNT combinado para gabapentina y pregabalina. ATC: Antidepresivos tricíclicos; IRSN: Inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (duloxetina, venlafaxina). †NNT para opioides mayores en NPH en estudios con metadona, morfina y oxicodona; para PND con oxicodona solamente.

CONCLUSIONES

El tratamiento del dolor neuropático sigue sin ser del todo satisfactorio, a pesar del incremento en el número de ensayos clínicos realizados y la variedad de fármacos empleados. Antidepresivos tricíclicos, antiepilépticos (fundamentalmente gabapentina) y opioides mayores (morfina, oxicodona) siguen siendo los fármacos con mayor evidencia de eficacia en este tipo de dolor.

Los nuevos fármacos que se están ensayando en el dolor neuropático incluyen los inhibidores de la recaptación de serotonina-noradrenalina (duloxetina o venlafaxina) o nuevos antiepilépticos (pregabalina, oxcarbazepina, lamotrigina, etc). La evidencia disponible respecto a la eficacia de estos fármacos no es suficiente todavía como para recomendarlos como tratamientos de primera línea.

BIBLIOGRAFÍA

- Helme RD. Drug treatment of neuropathic pain. *Austr Prescr*. 2006;29:72-5.
- López MC, Sánchez de Enciso M, Rodríguez MC, Vázquez E, Prados JC, Núñez JL. GPC. Manejo del dolor agudo en atención primaria. Disponible en: <http://www.guiasalud.es>
- Stacey BR. Management of Peripheral Neuropathic Pain. *Am J Phys Med Rehabil*. 2005;34:S4-16.
- Gilron I, Watson CPN, Cahill CM, Moulin DE. Neuropathic pain: a practical guide for the clinician. *CMAJ*. 2006;175:265-75.
- Jackson II KC. Pharmacotherapy for neuropathic pain. *Pain Practice*. 2006;6:27-33.
- Attal N, Cruccu G, Haanpää M, Hansson P, Jensen TS, Nurmikko T et al. EFNS guidelines on pharmacological treatment of neuropathic pain. *Eur J Neurol*. 2006;13:1153-69.
- Gidal B, Billington R. New and emerging treatment options for neuropathic pain. *Am J Manag Care*. 2006;12:S269-78.
- Gallager RM. Management of neuropathic pain. *Clin J Pain*. 2006;22:S2-8.
- Redondo M, Costillo J, Jiménez M. Abordaje de la neuralgia postherpética en Atención Primaria: situación actual del tratamiento farmacológico. *Semerger*. 2007;33:80-5.
- Dworkin RH, Backonja M, Rowbotham MC, Allen RR, Argoff CR, Bennett GJ et al. Advances in neuropathic pain. *Arch Neurol*. 2003;60:1524-34.
- Maizels M, McCarberg B. Antidepressants and antiepileptic drugs for chronic non-cancer pain. *Am Fam Phys*. 2005;71:483-90.
- Fichas técnicas de los medicamentos. Disponibles en: <https://sinaem4.age-med.es/consaem>
- Wiffen PJ, McQuay HJ, Moore RA. Carbamazepina para el dolor agudo y crónico (Revisión Cochrane traducida). En: *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2007

- Número 1. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2007 Issue 1. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
- Wiffen PJ, McQuay HJ, Edwards JE, Moore RA. Gabapentina para el dolor agudo y crónico (Revisión Cochrane traducida). En: *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2006 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2006 Issue 4. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
- Guay DRP. Pregabalin in neuropathic pain: a more "pharmaceutically elegant" gabapentin? *Am J Geriatr Pharmacother*. 2005;3:274-87.
- Finnerup NB, Otto M, McQuay HJ, Jensen TS, Sindrup SH. Algorithm for neuropathic pain treatment: An evidence based proposal. *Pain*. 2005;118:289-305.
- Bajwa ZH, Sami N, Ho CC. Antiepileptic drugs in the treatment of neuropathic pain. *UpToDate ON LINE* 15.1 December 2006. Disponible en: <http://www.uptodate.com>
- Hollingshead J, Dühmke RM, Comblath DR. Tramadol para el dolor neuropático (Revisión Cochrane traducida). En: *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2007 Número 1. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2007 Issue 1. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
- Eisenberg E, McNicol ED, Carr DB. Efficacy and safety of opioid agonists in the treatment of neuropathic pain of nonmalignant origin. Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA*. 2005;293:3043-52.
- Backonja MM, Serra J. Pharmacologic Management Part 1: Better-Studied Neuropathic Pain Diseases. *Am Acad Pain Medicine*. 2004;5:S28-47.
- Crovo D, Bajwa ZH, Warfield CA. Postherpetic neuralgia. *UpToDate ON LINE* 15.1 December 2006. Disponible en: <http://www.uptodate.com>
- Bajwa ZH, Ho CC, Khan SA. Trigeminal neuralgia. *UpToDate ON LINE* 15.1 December 2006. Disponible en: <http://www.uptodate.com>

Fecha de revisión bibliográfica: abril 2007

Se recuerda la importancia de notificar los efectos adversos a la Unidad de Farmacovigilancia
Teléfono 94 400 7070 · Fax 94 400 7103 · correo-e: farmacovigilancia@osakidetza.net

Galdera, iradokizun edo parte-hartze lanak nori zuzendu / Para consultas, sugerencias y aportaciones dirigirse a: zure komarkako farmazialaria / el farmacéutico de su comarca o CEVIME/MIEZ - tel. 945 01 92 66 - E-mail: cevime-san@ej-gv.es

Idazkuntza Batzordea / Consejo de Redacción: José Ramón Agirrezabala, Iñigo Aizpuru, Miren Albizuri, Iciar Alfonso, María Armendáriz, Sergio Barrondo, Arrate Bengoa, Arrixtu Etxeberria, Julia Fernández, Susana Fernández, Anabel Giménez, Juan José Iglesias, Izaskun Irazusta, Josune Iribar, Jesús Iturralde, Nekane Jaio, Gemma Larbide, Itxasne Lekue, M^o José López, Javier Martínez, Carmela Mozo, Elena Olloquegi, Elena Ruiz de Velasco, Rita Sainz de Rozas, Elena Valverde.



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

ISSN: 1575054-X · D.L.: BI-587-99