

EFECTOS ADVERSOS DE LAS ESTATINAS

Sumario

- INTRODUCCIÓN
- SÍNTOMAS MUSCULARES
- DIABETES
- TOXICIDAD HEPÁTICA
- ICTUS HEMORRÁGICO
- CÁNCER
- FUNCIÓN COGNITIVA Y PÉRDIDA DE MEMORIA

INTRODUCCIÓN

Desde su aparición a finales de los años 80, las estatinas se han convertido en uno de los grupos farmacológicos más prescritos en todo el mundo. Son el tratamiento hipolipemiente de elección para la reducción del riesgo cardiovascular en pacientes de alto riesgo por sus beneficios demostrados en disminución de la mortalidad y la morbilidad cardiovascular.

Las estatinas son fármacos, en general, bastante seguros; sin embargo, un número significativo de pacientes puede experimentar efectos adversos. En las últimas décadas, diversos estudios observacionales han atribuido a las estatinas varios efectos adversos, incluyendo síntomas musculares, gastrointestinales, fatiga, elevación de enzimas hepáticas, neuropatía periférica, insomnio y alteraciones cognitivas. También en los ensayos clínicos se ha observado un aumento del riesgo de aparición de nuevos casos de diabetes.

La aparición de efectos adversos puede afectar de forma negativa a la adherencia a estos fármacos, especialmente cuando se utilizan en pacientes sin enfermedad cardiovascular (prevención primaria). No obstante, la frecuencia con la que aparecen estos efectos adversos es una

«El boletín INFAC es una publicación electrónica 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».

cuestión muy debatida. Esto se debe, en primer lugar, a que los ensayos clínicos se han centrado, fundamentalmente, en la evaluación de su eficacia clínica (tanto en el control de los parámetros lipídicos como en la reducción del riesgo de eventos cardiovasculares), incidiendo menos en las variables de seguridad, que no se registran de forma sistematizada. A esto hay que añadir la falta de transparencia en la publicación de los efectos adversos observados en los ensayos clínicos, especialmente en los patrocinados por la industria farmacéutica. Además, algunos ensayos excluyen a pacientes previamente intolerantes a las estatinas, así como a aquellos con diversas comorbilidades o factores de riesgo que pueden aumentar la frecuencia de efectos adversos. Por ello, a menudo los ensayos muestran tasas de efectos adversos similares a las del placebo, mientras que, en los estudios observacionales, se pueden observar abandonos de tratamiento por efectos adversos, principalmente musculares, hasta en el 11 - 29% de los pacientes¹. Por tanto, a la hora de evaluar la seguridad y perfil de riesgos de cualquier fármaco, es importante disponer de datos de un amplio abanico de fuentes, que incluyan ensayos clínicos, estudios observacionales y epidemiológicos, sistemas de notificación de reacciones adversas, metaanálisis de ensayos clínicos, bases de datos de salud y de farmacovigilancia.

Otro problema que se plantea en la práctica clínica en los pacientes tratados con estatinas, es la posible relajación en el cumplimiento de las modificaciones del estilo de vida. Un reciente estudio observacional americano de más de 27.000 pacientes adultos con un seguimiento de 10 años, cuyo objetivo fue examinar la tendencia temporal en la ingesta calórica y de grasas entre pacientes con y sin tratamiento con estatinas², mostró que los pacientes tratados con estatinas presentaban a lo largo del tiempo un incremento de la ingesta calórica y de grasas, lo que no ocurrió en los pacientes que no tomaban estatinas. El incremento del IMC fue también más elevado en el primer grupo. Una posible explicación para este fenómeno puede ser la sensación de «falsa seguridad» que puede producir el tomar un fármaco.

Se debe recordar que, para reducir el riesgo cardiovascular, las modificaciones en el estilo de vida son la primera medida a adoptar (y, en prevención primaria, con frecuencia, la única) y que deben mantenerse a lo largo del tiempo, reservando la terapia con estatinas para los pacientes con riesgo elevado o enfermedad cardiovascular establecida.

En este boletín INFAC se recoge información actualizada sobre los efectos adversos de las estatinas, tanto de los ya conocidos como de otros de los que empieza a haber señales de alerta.

SÍNTOMAS MUSCULARES

Las molestias a nivel muscular son el efecto adverso más frecuente relacionado con las estatinas. Recientemente, la Sociedad Europea de Aterosclerosis ha publicado un documento de consenso sobre el diagnóstico y el manejo de este problema³ en el que se propone integrar la sintomatología de este tipo asociada a las estatinas dentro del término «*síntomas musculares*», con presencia o no de elevación de enzimas musculares (CK).

Aunque en los ensayos clínicos la incidencia de los síntomas musculares es baja (1-5%), en estudios observacionales, registros de pacientes y estudios postcomercialización oscila entre el 7 y el 29% de los pacientes tratados^{1,3}.

La presentación clínica de los síntomas musculares es muy heterogénea, como lo refleja la variedad de definiciones que se contemplan en la literatura médica. Esto se debe a la subjetividad de los síntomas y a la ausencia de test diagnósticos y de cuestionarios validados. El estudio STOMP⁴ analizó la incidencia de síntomas musculares en 420 individuos sanos que fueron aleatorizados a dosis altas de estatinas (atorvastatina 80 mg) o placebo durante 6 meses o hasta la aparición de «mialgia». Para distinguir los síntomas musculares asociados a estatinas de los asociados a placebo, este estudio utilizó una definición estandarizada de «mialgia», con criterios diagnósticos específicos (ver tabla 1). Con estos criterios, se observó una incidencia de mialgia del 9,4% en los pacientes tratados con la estatina, y del 4,6% en los tratados con placebo.

La aparición de mialgias es un efecto adverso relativamente frecuente del tratamiento con estatinas

Tabla 1. **Criterios diagnósticos de «mialgia» asociada a estatinas. Estudio STOMP***

* Se deben cumplir todos los criterios siguientes:

- Síntomas de nueva aparición o aumento de los síntomas de mialgia (dolor muscular, rigidez, calambres, dolor y sensibilidad al tacto) no relacionados con ejercicio reciente.
- Síntomas que persisten durante al menos dos semanas.
- Síntomas que se resuelven en dos semanas tras suspender la estatina.
- Síntomas que reaparecen en las cuatro primeras semanas tras reiniciar la estatina.

Los síntomas musculares asociados a las estatinas habitualmente se presentan de forma simétrica, afectando sobre todo a glúteos, muslos, pantorrillas y espalda. Típicamente aparecen de forma precoz (a las 4-6 semanas de iniciar el tratamiento), pero pueden hacerlo incluso años más tarde. También pueden aparecer al incrementar las dosis de estatinas, o al introducir un fármaco que interactúe con ellas^{1,3}.

En la mayoría de los casos, los síntomas no van acompañados de marcadas elevaciones de la CK. La elevación de esta enzima por encima de 10 veces el límite superior de la normalidad (LSN) es lo que se considera como *miopatía*, y su incidencia es, aproximadamente, de 1/1.000 a 1/10.000 pacientes/año, con una dosis estándar de estatinas (el riesgo varía según la dosis y los posibles factores de riesgo asociados)³.

Por último, la *rabdomiolisis* es una forma grave de daño muscular, asociada con niveles muy elevados de la CK, mioglobinemia y/o mioglobinuria y riesgo de fallo renal agudo. La incidencia de rabdomiolisis por estatinas es de aproximadamente 1/100.000 pacientes/año³.

Las molestias musculares son una de las principales causas de la falta de adherencia al tratamiento con estatinas. Se dan en una población que a menudo sufre molestias musculares también en ausencia de estatinas. Por tanto, resulta imprescindible una evaluación cuidadosa de estos efectos adversos para asegurar la utilización de estatinas en aquellos pacientes que van a obtener un mayor beneficio en la disminución de su riesgo cardiovascular.

Manejo de síntomas musculares por estatinas

Ante un paciente que refiere síntomas musculares, se deben evaluar los factores de riesgo que pueden predisponer a la aparición de estos síntomas (ver tabla 2). También habrá que excluir otras posibles causas y revisar la indicación para el tratamiento con la estatina^{3,5}.

• Factores de riesgo

Un aspecto importante a valorar son las interacciones con medicamentos, que pueden llevar a un aumento en el riesgo de efectos adversos musculares. Así, la actividad farmacológica de simvastatina y lovastatina se ve afectada por fármacos que inhiben o inducen su metabolismo a través del citocromo P-450 por lo que están contraindicadas mientras dure el tratamiento con algunos macrólidos, antifúngicos, inhibidores de la proteasa y danazol. La atorvastatina está afectada en menor

medida y pravastatina, rosuvastatina y pitavastatina parece que no se ven afectadas. Los fármacos inductores o inhibidores del transportador de membrana OATP1B1, como por ejemplo los fibratos, influyen en la actividad farmacológica de todas las estatinas por lo que habría que evitar su uso conjunto, especialmente con el gemfibrozilo^{6,13}. Para consultar más interacciones con fármacos acceder a: [tabla interacciones](#).

Tabla 2: **Factores que pueden predisponer a la aparición de síntomas musculares** (adaptado de ref. 1,3 y 5)

- Edad avanzada.
- Sexo femenino.
- Índice de masa corporal bajo.
- Raza asiática.
- Historia previa de miopatía con hipolipemiantes.
- Historia de dolor previo/inexplicable de tipo muscular/articular o de tendones.
- Comorbilidades: diabetes mellitus, insuficiencia renal, obstrucción biliar, hipotiroidismo, déficit de vitamina D.
- Diversas enfermedades genéticas, infecciosas e inmunológicas que presentan signos y síntomas musculares.
- Actividad física intensa.
- Consumo excesivo de alcohol.
- Uso concomitante de fármacos que pueden producir mialgia (corticoides, neurolépticos, antirretrovirales, inmunosupresores, analgésicos y antiinflamatorios, opioides, fibratos, etc.) o dar lugar a interacciones farmacocinéticas.

• CK y síntomas musculares^{1,3,6}

En general, no se recomienda la monitorización de la CK de forma rutinaria ya que es poco frecuente su elevación durante la terapia con estatinas, y, por otra parte, hay múltiples factores que la modifican. Algunos expertos proponen que puede ser útil disponer de una cifra basal, antes de iniciar el tratamiento.

En los pacientes con CK > 10 veces el LSN se debe suspender la estatina, debido al riesgo de rabdomiolisis. Si los niveles de CK regresan a la normalidad, se podría intentar un nuevo tratamiento con dosis bajas de otra estatina, monitorizando los síntomas y la CK.

En los pacientes que presenten síntomas musculares o elevaciones ligeras/moderadas de la CK (>3-4 y <10 veces el LSN), y siempre que se considere que deben continuar con el tratamiento (debido a su riesgo cardiovascular), se retirará la estatina y, tras un periodo de lavado (2- 4 semanas), y monitorización de la CK, puede realizarse un nuevo intento de introducir la misma estatina a dosis más bajas, o bien otra diferente. Otra opción puede ser utilizar pautas no diarias (a días alternos, o dos veces a la semana) o bien cambiar a otro hipolipemiente. No obstante, en la actualidad no se dispone de estudios que demuestren que estas opciones sean eficaces en la prevención de eventos cardiovasculares. Por último, distintos estudios muestran que el 70-90% de los pacientes logran tomar una estatina a dosis más bajas o de forma intermitente, tras tener que abandonar el tratamiento. En muchos casos las molestias musculares no están relacionadas con la toma de estatinas, especialmente si no se acompañan de un incremento en los niveles de CK.

Las molestias musculares, en muchos casos, no están relacionadas con la toma de estatinas

DIABETES

La evidencia actualmente disponible de ensayos clínicos aleatorizados (ECA) y estudios observacionales indica que existe un riesgo aumentado de nuevos diagnósticos de diabetes mellitus tipo 2 asociado al uso de estatinas. Así, en una revisión sistemática (RS) de 13 ECA⁷ se encontró un aumento del riesgo equivalente a un nuevo caso de diabetes mellitus por cada 225 pacientes tratados con estatinas durante 4 años. Los resultados de un reciente estudio observacional finlandés (más de 8.000 pacientes no diabéticos con un seguimiento de más de 5 años), apuntan en el mismo sentido: el riesgo de aparición de nuevos casos de diabetes en los pacientes tratados con estatina, ajustado por diferentes factores de riesgo (edad, IMC, circunferencia de la cintura, tabaquismo, consumo de alcohol,...) fue de 1,46 (IC 95%: 1,22 a 1,74)⁸. El mecanismo por el que las estatinas favorecen la aparición de diabetes es desconocido.

El riesgo de diabetes de nueva aparición puede variar entre las distintas estatinas. Sin embargo, actualmente no hay datos suficientes para establecer comparaciones entre ellas con respecto a este riesgo⁹.

La aparición de diabetes mellitus parece estar relacionada con la dosis. En una RS de 5 ECA¹⁰ se concluye que las dosis altas de estatinas (atorvastatina 80 mg, simvastatina 40-80 mg) conllevan un mayor riesgo de aparición de diabetes mellitus

que las dosis moderadas (pravastatina 40 mg, atorvastatina 10 mg, simvastatina 20 mg), diagnosticándose 2 casos más de diabetes mellitus de nueva aparición por cada 1.000 pacientes/año. Datos de un estudio observacional que incluyó más de 136.000 pacientes en prevención secundaria cardiovascular apoyan estos resultados (RR: 1,15 IC95%: 1,05-1,26)¹¹.

En su revisión de la evidencia, la agencia reguladora de medicamentos de Reino Unido (MHRA) concluye que el incremento del riesgo de diabetes de nueva aparición asociado a estatinas parece darse sobre todo en pacientes que presentan mayor riesgo basal de desarrollar diabetes, pero que los beneficios de las estatinas en cuanto a disminución de eventos cardiovasculares superan ampliamente dicho riesgo. El nivel elevado de glucemia al inicio del tratamiento es un factor clave y puede ser suficiente para identificar a las personas en riesgo. Otros factores a considerar son los antecedentes de hipertensión, y valores basales elevados de triglicéridos y de IMC⁹.

En pacientes de alto riesgo cardiovascular, los beneficios de las estatinas compensan el riesgo de diabetes de nueva aparición

TOXICIDAD HEPÁTICA^{1,12}

El tratamiento con estatinas produce elevaciones persistentes en los niveles séricos de transaminasas hepáticas (alanina aminotransferasa y/o aspartato aminotransferasa), en el 0,5-3% de los pacientes¹³. El efecto es dosis dependiente y se produce sobre todo, en los primeros tres meses tras el inicio del tratamiento. Sin embargo, el daño hepático grave con estatinas es poco frecuente e impredecible y la monitorización periódica de enzimas hepáticas no parece ser eficaz en su detección o prevención.

Los efectos adversos de las estatinas en general aumentan con la dosis

Por ello, ya no se recomienda controlar de forma regular los niveles de transaminasas hepáticas en los pacientes tratados con estatinas. Se recomienda una determinación de la función hepática antes de iniciar el tratamiento con estatinas y repetirla únicamente si está clínicamente indicado¹².

ICTUS HEMORRÁGICO

A pesar de que estudios previos parecían sugerir un aumento del riesgo de ictus hemorrágico, en un reciente metaanálisis de 31 ECA con más de 180.000 pacientes, el tratamiento con estatinas no se asoció con un aumento significativo del riesgo de hemorragia intracraneal frente al no tratamiento. El riesgo de ictus hemorrágico no se relacionó con el nivel del c-LDL conseguido, ni con el porcentaje de descenso del mismo. Sin embargo, el tratamiento con estatinas sí se asoció con reducciones significativas de ACV y de mortalidad total. La conclusión de los autores es que las estatinas reducen la mortalidad por todas las causas y los ictus totales, lo que compensa cualquier ligero aumento en el riesgo de hemorragia intracraneal identificado en los estudios¹⁴.

CÁNCER

Aunque en estudios preclínicos las estatinas se han asociado a un aumento de cáncer, los metaanálisis de ensayos clínicos no han detectado ningún efecto en la incidencia ni en la mortalidad por cáncer¹⁵. Una posible limitación es la corta duración de los ensayos clínicos para detectar este efecto adverso. El seguimiento a largo plazo (10 años) de los principales estudios que han evaluado la reducción de la morbimortalidad asociada al uso de estatinas (4S, WOSCOPS, HPS) no ha mostrado aumento del riesgo de mortalidad por cáncer¹³.

En resumen, no hay evidencia concluyente sobre el aumento o disminución del riesgo de cáncer por estatinas.

FUNCION COGNITIVA Y PÉRDIDA DE MEMORIA¹³

La estatinas se han asociado con deterioro cognitivo, pérdida de memoria, confusión y olvidos. Estos efectos están recogidos en sus fichas técnicas, son poco frecuentes y parecen resolverse al suspender el tratamiento.

Ensayos clínicos han mostrado alguna evidencia de pequeños decrementos en la función cognitiva medidos en test neurológicos. En un estudio observacional reciente también se han asociado a pérdida de memoria en los 30 días siguientes a la

exposición, si bien las evidencias son poco sólidas¹⁶. Una RS de ensayos clínicos y estudios observacionales no sugiere que produzcan alteraciones cognitivas. Tampoco una RS reciente muestra daños cognitivos en pacientes con función cognitiva normal o enfermedad de Alzheimer.

Sin embargo, debido al uso generalizado de las estatinas, la gravedad de la disfunción cognitiva, y su alta prevalencia (por múltiples causas, principalmente por el envejecimiento), las comunicaciones de los pacientes sobre un posible deterioro cognitivo, deben de ser tenidas en cuenta y evaluarse de manera apropiada, lo que incluye la realización de test neuropsicológicos adecuados en pacientes cuyos síntomas persisten a pesar de la interrupción de la estatina.

BIBLIOGRAFÍA

- NLA Task Force on Statin Safety-2014 update. *J Clin Lipidol*. 2014;8(3 Suppl): S1–S1. Disponible en: <https://www.lipid.org/sites/default/files/articles/statinsafety2014update.pdf>. Accedido el 01/07/2015
- Sugiyama T, Tsugawa Y, Tseng CH, Kobayashi Y, Shapiro MF. Different time trends of caloric and fat intake between statin users and nonusers among US adults: Gluttony in the time of statins? *JAMA Intern Med*. 2014;174(7):1038-45. Disponible en: <http://archinte.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=1861769>.
- Stroes ES, Thompson PD, Corsini A, Vladutiu GD, Raal FJ, Ray KK et al. European Atherosclerosis Society Consensus Panel Statin-associated muscle symptoms: impact on statin therapy-European Atherosclerosis Society Consensus Panel Statement on Assessment, Aetiology and Management. *Eur Heart J*. 2015;36:1012-1022. Disponible en: http://www.google.es/url?url=http://eurheartj.oxfordjournals.org/content/early/2015/02/18/eurheartj.ehv043&rct=j&frm=1&q=&esrc=s&sa=U&ei=ieSTVe3HEYfUfX5q1A&ved=0CBQQFJAA&usq=AFQjCNHGc65s_xwJleM3-qemtuBQzJfrLQ
- Parker BA, Capizzi JA, Grimaldi AS, Clarkson PM, Cole SM, Keadle J et al. Effect of statins on skeletal muscle function. *Circulation*. 2013;127:96–103. Disponible en: <http://www.google.es/url?url=http://circ.ahajournals.org/content/127/1/96.full.pdf&rct=j&frm=1&q=&esrc=s&sa=U&ei=xeSTVfy-MMvjUa-bgpAD&ved=0CCgQFjAD&usq=AFQjCNEVo1O41js7G807kRY5RQ8QmXbtVw>
- Mancini GBJ, Tashakkor AY, Baker S, Bergeron J, Fitchett D, Frohlich J, et al. Diagnosis, prevention, and management of statin adverse effects and intolerance: Canadian Working Group Consensus update. *Can J Cardiol*. 2013;29:1553-1568. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0828282X13014712>
- Rosenson RS, Baker SK. Statin myopathy. *UpToDate* Disponible en: http://www.uptodate.com/contents/statin-myopathy?source=search_result&search=statin+myopathy&selectedTitle=1%7E150
- Sattar N, Preiss D, Murray HM, Welsh P, Buckley BM, de Craen AJ, et al. Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials. *Lancet*. 2010;375(9716):735-42. doi: 10.1016/S0140-6736(09)61965-6. Epub 2010 Feb 16.
- Cederberg H, Stančáková A, Yaluri N, Modi S, Kuusisto J, Laakso M. Increased risk of diabetes with statin treatment is associated with impaired insulin sensitivity and insulin secretion: a 6 year follow-up study of the METSIM cohort. *Diabetologia*. 2015; 58:1109–1117. Disponible en: <http://rd.springer.com/article/10.1007%2Fs00125-015-3528-5>
- Drug Safety Update. Statins: risk of hyperglycaemia and diabetes. MHRA 12 January 2012. Disponible en: <https://www.gov.uk/drug-safety-update/statins-risk-of-hyperglycaemia-and-diabetes>
- Preiss D, Seshasai SR, Welsh P, Murphy SA, Ho JE, Waters DD, et al. Risk of incident diabetes with intensive-dose compared with moderate-dose statin therapy: a meta-analysis. *JAMA*. 2011;305(24):2556-64. doi: 10.1001/jama.2011.860.. Disponible en: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=646699>
- Dormuth CR, Filion KB, Paterson JM, James MT, Teare GF, Raymond CB, Rahme E, Tamim H, Lipscombe L, for the Canadian Network for Observational Drug Effect Studies (CNODES) Investigators. Higher potency statins and the risk of new diabetes: multicentre, observational study of administrative databases. *BMJ*. 2014;348:g3244. Disponible en: <http://www.bmj.com/content/348/bmj.g3244>
- FDA Drug Safety Communication: Important safety label changes to cholesterol-lowering statin drugs. Disponible en: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm293101.htm#data>
- Rosenson RS. Statins: Actions, side effects and administration. *UpToDate*. Disponible en: http://www.uptodate.com/contents/statins-actions-side-effects-and-administration?source=search_result&search=Statins%3A+Actions%2C+side+effects+and+administration&selectedTitle=1%7E150
- McKinney JS, Kostis WJ. Statin therapy and the risk of intracerebral hemorrhage: a meta-analysis of 31 randomized controlled trials. *Stroke*. 2012;43(8):2149-56. Disponible en: http://www.researchgate.net/publication/224965590_Statin_Therapy_and_the_Risk_of_Intracerebral_Hemorrhage_A_Meta-Analysis_of_31_Randomized_Controlled_Trials
- CTT Collaboration (2012) Lack of Effect of Lowering LDL Cholesterol on Cancer: Meta-Analysis of Individual Data from 175,000 People in 27 Randomised Trials of Statin Therapy. *PLoS ONE* 7(1): e29849. doi:10.1371/journal.pone.0029849. Disponible en: <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0029849>
- Strom B L, Shinnar R, Karlawisk J, Hennessy S, Teal V, Bilker WB. Statin therapy and risk of acute memory impairment. *JAMA Intern Med*, doi: 10.1001/jamainternmed.2015.2092, published online 8 June 2015. Disponible en: <http://archinte.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=2301148>

Fecha de revisión bibliográfica: junio 2015

Es de gran importancia que se notifiquen a la Unidad de Farmacovigilancia del País Vasco las sospechas de reacción adversa a los nuevos medicamentos. La notificación se puede realizar a través de OSABIDE, del formulario de notificación on line de la intranet de Osakidetza, rellenando la tarjeta amarilla o a través de la nueva web de la AEMPS: <https://www.notificaRAM.es>

Para consultas, sugerencias y aportaciones dirigirse a: el farmacéutico de su organización sanitaria o CEVIME - tel. 945 01 92 66 - e-mail: cevime-san@euskadi.eus

Consejo de Redacción: José Ramón Agirrezabala, Iñigo Aizpurua, Miren Albizuri, Iciar Alfonso, María Armendáriz, Sergio Barrondo, Julia Barroso, Arrate Bengoa, Saioa Domingo, Arritxu Etxeberria, Julia Fernández, Ana Isabel Giménez, Naroa Gómez, Eguzkiñe Ibarra, Juan José Iglesias, Josune Iribar, Nekane Jaijo, Itxasne Lekue, M^o José López, Javier Martínez, Amaia Mendizabal, Carmela Mozo, Elena Olloquiegi, 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