

ACTUACION DE ENFERMERIA EN EL SEGUIMIENTO DE FARMACOS INMUNOSUPRESORES EN LA ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL

Alicia Miguel Medrano

M^a Ángeles Marinero Muñoz

Enfermería. Servicio de Aparato Digestivo
Hospital Universitario Río Hortega, Valladolid

Ramón Atienza Sánchez

Jesús Barrio Andrés

Medicina. Servicio de Aparato Digestivo
Hospital Universitario Río Hortega, Valladolid

Los inmunomoduladores (IMM) constituyen fármacos esenciales en el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal (EII). El porcentaje de pacientes tratados con ellos aumenta cada año y cada vez se utilizan de forma más precoz, en un intento por modificar la historia natural de la enfermedad y disminuir la utilización de corticoides. El conocimiento de los fármacos IMM por el personal de enfermería es básico para que sea la propia enfermera especializada la que monitorice correctamente su administración, lo que evita y ahorra consultas médicas para ese fin. En este capítulo se revisan los IMM utilizados en la EII.

1. Fármacos tiopurínicos

Mecanismo de acción: Clásicamente se ha atribuido su efecto en la EII a la inhibición de la biosíntesis de nucleótidos, disminuyendo la proliferación de linfocitos B y T, al ser análogos de las purinas. Recientemente se ha descrito que el efecto real en la EII depende de la inhibición de la coestimulación de los linfocitos a través de un efecto sobre la proteína RAC1.

Indicaciones: EII corticodependiente, EII corticorrefractaria, toxicidad corticoidea, retraso del crecimiento en niños, prevención de la recurrencia postquirúrgica, enfermedad de Crohn (EC) con patrón penetrante, reservoritis refractaria a antibióticos y/o corticoides y enfermedad perianal.

Dosis, vía de administración y duración del tratamiento: Tanto la azatioprina (AZA, Imurel®) como la 6-mercaptopurina (6-MP, Mercaptopurina®) se comercializan en presentación oral de 50 mg. La dosis se ajusta en función del peso del paciente y de los efectos secundarios, habitualmente a 2,5 mg/Kg peso/día para AZA y 1,5 mg/kg peso/día para 6-MP, sin fraccionar el comprimido, administrada en dosis única nocturna para mejorar la tolerancia o dividida en varias tomas. La AZA se comercializa igualmente en forma intravenosa, sin que se haya demostrado que acorte el periodo de respuesta (presenta un periodo de acción lento, tanto administrada de forma oral como intravenosa, de entre 3-6 meses). Por lo tanto, para valorar su eficacia clínica se debe de esperar 6 meses desde el inicio del tratamiento a dosis plenas. La duración del tratamiento no está establecida, pero debido al alto riesgo de recidiva que conlleva su suspensión probablemente deba de ser indefinido en los casos en los que se logra la remisión.

Efectos secundarios (ver Tabla 1): Los IMM tiopurínicos conllevan una tasa de efectos secundarios del 15%, obligando a su retirada en el 10% de los pacientes tratados.

TABLA 1. Efectos secundarios más frecuentes de los fármacos inmunosupresores utilizados en la enfermedad inflamatoria intestinal

Efecto adverso	Azatioprina o 6-mercaptopurina	Metotrexate	Ciclosporina
Supresión de médula ósea	+++	++	+
Toxicidad gastrointestinal	++	+	+
Hepatotoxicidad	+	+++	-
Nefrotoxicidad	-	-	+++
Neurotoxicidad	-	-	++
Hipertensión arterial	-	-	+++
Dislipemia	-	-	++
Dermatitis	-	-	-
Hirsutismo o hiperplasia gingival	-	-	+
Alopecia	+	-	-
Linfoma	+	-	++
Hiperglucemia	-	-	+
Tumores cutáneos no melanoma	++	-	-
Mialgias o artralgias	+	+	-
Pancreatitis	++	-	-
Neumonitis	-	+	-

TABLA 1 (Continuación). Efectos secundarios más frecuentes de los fármacos inmunosupresores utilizados en la enfermedad inflamatoria intestinal

Efecto adverso	Tacrolimus	Micofenolato mofetil
Supresión de médula ósea	+	+++
Toxicidad gastrointestinal	+	+++ (dispepsia/diarrea)
Hepatotoxicidad	-	-
Nefrotoxicidad	+++	-
Neurotoxicidad	++	+ (cefalea)
Hipertensión arterial	++	-
Dislipemia	+	-
Dermatitis	+ (rash/prurito)	-
Hirsutismo o hiperplasia gingival	-	-
Alopecia	+	+
Linfoma	++	¿?
Hiperglucemia	+	-
Tumores cutáneos no melanoma	-	¿?
Mialgias o artralgias	-	-
Pancreatitis	-	-
Neumonitis	-	-

En la revisión Cochrane sobre su papel en la inducción de la remisión en la EC, el número de pacientes que es necesario tratar (NNT) para observar un efecto secundario adverso en un paciente tratado con AZA o 6-MP fue de 14 pacientes. Los efectos secundarios más frecuentes son:

- Sintomatología digestiva dispéptica, vómitos, síntomas seudogripales o exantema: son los efectos secundarios más frecuentes, aunque no los más graves. Obligan a la sustitución de AZA por 6-MP en el 70% de los casos, con una buena tolerancia. Otra opción de tratamiento, si provoca sólo síntomas leves, es el aumento progresivo de la dosis de AZA hasta alcanzar dosis plenas.
- Alteración de la analítica hepática: cuando la alteración es leve y asintomática puede mantenerse la dosis. En casos moderados-graves sin ictericia, el manejo dependerá del patrón enzimático. Si aparecen alteraciones citolíticas se pueden manejar con modificación de la dosis de forma temporal (reducción del 50%). Sin embargo, la aparición de colestasis casi siempre obliga a la suspensión del tratamiento por tratarse de un efecto idiosincrásico. El cambio de AZA a 6-MP también es una opción válida.

El desarrollo de hiperplasia nodular regenerativa con el tratamiento con IMM es poco frecuente (la incidencia acumulada a los 10 años es del 1,28%). Los pacientes varones con resecciones intestinales mayores de 50 cm constituyen un grupo de alto riesgo.

- **Mielotoxicidad:** es el efecto secundario más grave (generalmente aparece en forma de leucopenia) y puede darse en cualquier momento del tratamiento, siendo más frecuente durante los primeros meses, aunque hay casos descritos después de los 25 años de tratamiento. La incidencia se sitúa en el 3%/paciente/año, siendo grave en menos del 1%/paciente/año y con una mortalidad menor del 0'1% (supone el 1% de los casos que desarrollan mielotoxicidad). En un reciente estudio desarrollado a partir de la base de datos Eneida, la mielotoxicidad fue más frecuente con el uso de 6-MP, por lo que se considera de segunda elección después de AZA.

Si la cifra de leucocitos en sangre es menor de $4.000/\text{mm}^3$ o la cifra de plaquetas menor de $120.000/\text{mm}^3$, se debe disminuir la dosis del fármaco al 50% y acortar el control analítico. En el caso de existir menos de 3.000 leucocitos/ mm^3 o menos de 1.500 neutrófilos, se debe suspender el tratamiento hasta conseguir una completa normalización de estas cifras. Después, con precaución, se valorará su reintroducción con dosis más bajas y una monitorización estricta.

- **Pancreatitis:** ocurre en el 1-3% de los pacientes y no depende de la dosis ni del tiempo de tratamiento, aunque suele acontecer durante el primer mes de tratamiento. Esta complicación condiciona la retirada definitiva de los fármacos tiopurínicos.

Monitorización: La determinación de la actividad de la tiopurina-metiltransferasa (TPMT) o su análisis genético (según algunos trabajos podría ser coste-efectivo) permite detectar los casos (1 de cada 500 pacientes) en los que no se debe administrar fármacos tiopurínicos por el alto riesgo de mielotoxicidad (el 0,5% de la población tiene una actividad nula, es decir, menor de 5 U/ml, del enzima en nuestro medio). No obstante, su determinación no exime de la monitorización periódica y sistemática del hemograma.

Para la mayoría de los autores es correcto un control a los 15, 30, 60 y 120 días de iniciado el tratamiento y luego de manera trimestral de forma indefinida (otros autores, en tratamientos prolongados, sugieren espaciar los controles a 4-6 meses). El dato clave es el recuento total de leucocitos, si bien se debe revisar los neutrófilos, el volumen corpuscular medio (VCM) y la cifra de plaquetas. Los controles analíticos deben incluir una valoración de la función hepática con AST, ALT, FA, GGT y bilirrubina.

La monitorización sistemática de los enzimas pancreáticos no tiene utilidad clínica (se debe realizar únicamente en los casos de sospecha clínica de pancreatitis aguda). La determinación de metabolitos activos (niveles eritrocitarios de 6-tioguanina) puede ayudar a monitorizar el cumplimiento terapéutico así como a ajustar la dosis, aunque todavía no se han incorporado de forma definitiva a la práctica clínica.

Situaciones especiales:

Embarazo: La *Food and Drug Administration* (FDA) incluye a estos fármacos dentro de la categoría D (posiblemente teratógenos) porque ambos fármacos atraviesan la barrera placentaria. Sin embargo, no se ha descrito una mayor incidencia de malformaciones, recién nacidos de bajo peso, prematuros o abortos, por lo que se recomienda no suspender el tratamiento durante la gestación.

Lactancia: Se excretan en cantidad mínima en la leche materna y durante las 4 primeras horas después de la toma, por lo que no se desaconseja la lactancia materna.

Linfomas: Un metanálisis publicado en 2005, que incluyó 6 estudios de cohortes con 1464 pacientes que tomaban tiopurínicos, estableció un riesgo 4 veces mayor que la población general para desarrollar linfomas. Recientemente se ha publicado un estudio francés de cohortes, prospectivo y observacional, con 19.486 pacientes.

El riesgo relativo (RR) no ajustado de desarrollar una enfermedad linfoproliferativa al comparar pacientes en tratamiento tiopurínico con pacientes que no los toman fue de 3,45 y el de los pacientes que habían suspendido el tratamiento respecto a los que nunca lo recibieron del 0,74. Una edad mayor de 65 años, una enfermedad de larga evolución y el tratamiento con tiopurinas fueron factores independientes asociados a un mayor riesgo. Esta cifra de RR supone un riesgo absoluto de linfoma muy bajo. En la actualidad no existen recomendaciones preventivas específicas para pacientes con EII.

Infecciones víricas: Se ha descrito una mayor incidencia de infecciones víricas (por citomegalovirus, herpes zoster,...) durante el tratamiento, recomendándose la suspensión temporal del mismo hasta su resolución.

Interacciones farmacológicas: El alopurinol, a dosis de 100-200 mg al día, inhibe la enzima TPMT, por lo que se aconseja disminuir la dosis de los fármacos tiopurínicos un 50% en casos de co-tratamiento. Este efecto ha sido utilizado por algunos autores en un intento de aumentar la eficacia del tratamiento.

Displasia cervical: El 70% de los cánceres de cuello uterino están relacionados con el virus del papiloma humano (VPH) serotipos 16 y 18. Distintas series han descrito un aumento del riesgo (*odds ratio* de 1,41-2,13) en pacientes con EII que reciben tratamiento inmunosupresor (IMM, corticoides y anti-TNF), por lo que se recomienda la vacunación contra el VPH, así como revisiones ginecológicas regulares a partir de los 25 años.

Protección solar: Se recomienda la utilización de protección solar (con factor de protección ultravioleta mayor de 30 o factor de protección solar mayor de 30+UVA) y revisión dermatológica regular, cada 6-12 meses, tanto en los pacientes en tratamiento con tiopurínicos como en aquellos pacientes tratados previamente con estos fármacos, debido al aumento del riesgo de cáncer de piel no melanoma.

2. Metotrexate

Mecanismo de acción e indicaciones: El metotrexate (MTX, Metoject®) es un antimetabolito análogo del ácido fólico que a dosis bajas posee un efecto antiinflamatorio. EL MTX es eficaz para inducir y mantener la remisión en la EC luminal activa corticodependiente (y posiblemente corticorretractaria) y constituye una alternativa en casos de fracaso o efectos adversos de los tiopurínicos. Hasta la fecha, el MTX no ha demostrado su eficacia en la colitis ulcerosa (CU).

Dosis, vía de administración y duración del tratamiento: La dosis recomendada en la enfermedad activa es de 25 mg a la semana, administrados de manera subcutánea (sc) o intramuscular (im). Se debe de esperar unas 12-16 semanas para valorar la respuesta. Aunque la dosis de mantenimiento no está bien establecida, la mayoría de los autores abogan por administrar 15 mg sc o im a la semana, de forma indefinida, salvo que se produzcan efectos secundarios, la paciente quiera quedarse embarazada o se observe una pérdida de respuesta. Junto al MTX debe administrarse siempre, de forma conjunta, ácido fólico (y no ácido folínico), a una dosis de 1 mg/semana, para disminuir su toxicidad (su toma no debe de coincidir con el mismo día en que se administra el MTX).

Efectos secundarios (ver Tabla 1): El MTX se acompaña de efectos secundarios en el 40% de los casos, si bien en su mayoría son leves y únicamente obligan a suspender el tratamiento en el 10-15% de los pacientes. Entre los efectos adversos más frecuentes destaca la intolerancia digestiva en forma de náuseas, vómitos y diarrea, alteración de enzimas hepáticas, cefalea e infecciones. Menos frecuentes son las artromialgias, parestesias o neumonitis. La neumonitis intersticial puede aparecer en cualquier fase del tratamiento y puede no ser reversible.

Es fundamental destacar su papel teratogénico. Por ello, tanto las mujeres como los varones en edad fértil deben utilizar obligatoriamente un método anticonceptivo eficaz. En el caso de desear la gestación, el fármaco debe suspenderse al menos 3 meses antes en varones y mujeres. Si una mujer se queda embarazada estando tomando MTX y no concibe el aborto terapéutico, se debe suspender el fármaco e iniciar la toma de altas dosis de ácido fólico. Igualmente, el MTX está contraindicado durante la lactancia materna porque se excreta en la leche materna en bajas concentraciones pero se puede acumular en los tejidos del recién nacido, desconociéndose su umbral de dosis tóxica.

Monitorización: Además de los efectos clínicos descritos y el recuerdo constante de su potencial teratogénico, desde el punto de vista de la monitorización, el punto de atención primordial es su toxicidad hepática. Se debe monitorizar la analítica hepática cada 3 meses y de manera mensual si aparecen alteraciones. Está indicada la biopsia hepática si persisten elevaciones progresivas de las transaminasas en tres controles sucesivos, siendo más discutible su indicación en casos de dosis acumuladas mayores de 1,5 g o tratamientos de más de 2 años. También se recomienda realizar un hemograma trimestral por el riesgo de que provoque aplasia medular. En su administración prolongada debe vigilarse la aparición de osteoporosis.

Interacciones farmacológicas: La toxicidad del metotrexate puede potenciarse con la administración conjunta de cotrimoxazol, aspirina y otros antiinflamatorios no esteroideos (AINE), por riesgo de toxicidad renal. Los antibióticos como las tetraciclinas, el cloramfenicol y los antibióticos de amplio espectro pueden reducir la absorción intestinal del MTX.

3. Calcineurínicos

Este grupo incluye la ciclosporina y el tacrolimus.

Mecanismo de acción e indicaciones: Actúan modulando la actividad fosfatasa de la calcineurina, lo que provoca la supresión nuclear de los factores de transcripción de diversos genes que codifican proteínas implicadas en el proceso inflamatorio, fundamentalmente la interleuquina (IL) 2, pero también el factor de necrosis tumoral (TNF) alfa o el interferón (IFN) gamma. Además, se ha comprobado una acción directa sobre la mucosa intestinal, que provoca la supresión de mediadores locales de la inflamación como el óxido nítrico o la linfotactina.

El tacrolimus presenta las ventajas sobre la ciclosporina de una potencia inmunosupresora 100 veces superior *in vitro* (en parte gracias a otros mecanismos de acción como son la inducción de apoptosis de células T activadas y la modificación en la expresión de la IL-10 o del factor de crecimiento transformador -TGF- beta) y presentar una absorción intestinal rápida sin depender del vaciamiento gástrico.

Ambos fármacos presenta una gran variabilidad individual en su biodisponibilidad, lo que obliga a una estrecha monitorización de los niveles plasmáticos. La indicación fundamental de ambos fármacos es el brote agudo grave de CU corticorrefractaria. No existe suficiente evidencia para el empleo de la ciclosporina en la EC. Por su parte, el tacrolimus se ha empleado en otros escenarios clínicos en la EII (en la EC fistulizante y en el tratamiento tópico de las manifestaciones cutáneas), aunque no existen estudios controlados fuera del brote agudo grave de CU corticorrefractaria. Debido a sus efectos secundarios, ambos fármacos se consideran como tratamiento de segunda o tercera línea en la CU. Su eficacia en esta indicación está en torno al 80%, aunque es necesario asociar otro tratamiento inmunosupresor para mantener la remisión alcanzada con los calcineurínicos (sólo existen series de casos en donde se utiliza el tacrolimus en monoterapia de mantenimiento).

Dosis, vía de administración, duración del tratamiento y monitorización: La toxicidad y la eficacia de estos fármacos dependen de los niveles plasmáticos que son los que determinan la dosis definitiva.

En el caso de la ciclosporina (Ciclosporina Neoral®), sus niveles plasmáticos deben de estar entre los 300-400 ng/ml. Se comienza con dosis de 2 mg/Kg peso/día y se monitorizan los niveles cada 24-48 horas, siempre antes de la administración del fármaco. Si estos niveles son mayores de 500 ng/ml en 2 determinaciones, se disminuye la dosis de ciclosporina un 25%.

Su administración endovenosa se realiza en envase de vidrio, ya sea en bomba de perfusión continua o de forma fragmentada, repartida en 2 dosis diarias, diluida en 250 ml de suero, a pasar en 2 horas. El control de la tensión arterial será diario, administrándose nifedipino si las cifras tensionales están por encima de 150/90. En caso de no normalizarse, se disminuirá la dosis de ciclosporina un 25%.

El tacrolimus (Prograf®) se administra por vía oral, dos veces al día y las cápsulas deben tomarse una hora antes o de dos a tres horas después de una comida. Esta pauta de administración puede interferir en las actividades cotidianas de los pacientes y contribuir al incumplimiento terapéutico. Actualmente se dispone de una formulación de liberación prolongada de tacrolimus (Advagraf®) adecuada para tomar una sola dosis al día, aunque no existe experiencia de su uso en la EI. En el caso del tacrolimus, los niveles adecuados deben estar entre 10-15 ng/ml, con una dosis inicial oral de 0,1-0,2 mg/Kg peso/día y una monitorización cada 48 horas, hasta conseguir niveles estables, de forma similar a la ciclosporina.

El tratamiento con los calcineurínicos debe prolongarse un mínimo de 7 días y durante el mismo se deben de mantener las dosis plenas de corticoides. La falta de respuesta al décimo día constituye un fracaso terapéutico y la necesidad de instaurar una tercera línea de tratamiento médico o de plantear la cirugía. Durante el ingreso, se realizarán determinaciones analíticas diarias con hemograma, creatinina, función hepática, colesterol, magnesio, albúmina, electrolitos y velocidad de sedimentación globular (VSG). De manera ambulatoria, los controles analíticos se realizarán semanalmente el primer mes, cada 15 días el segundo y, posteriormente, de manera mensual hasta su suspensión.

Se han propuesto diferentes alternativas para mantener la remisión alcanzada con estos fármacos: algunos autores abogan por la asociación del tratamiento oral (Prograf® o Ciclosporina Neoral® a dosis 8 mg/Kg peso/día) junto a tiopurínicos durante 12 semanas y otros por el paso directo a monoterapia con tiopurínicos en el momento de alcanzar la remisión, para evitar los posibles efectos secundarios de la triple inmunosupresión (si tenemos en cuenta los corticoides).

Efectos secundarios (Tabla 1): La tasas de efectos secundarios graves se sitúa en torno al 15% con una mínima mortalidad (menor del 1%). Los efectos secundarios más frecuentes son la neurotoxicidad, en forma de convulsiones, siendo más frecuente en pacientes con hipocolesterolemia (colesterol menor de 120 mg/dl) e hipomagnesemia, lo que obliga a la monitorización de sus niveles plasmáticos antes y durante el tratamiento. La posibilidad de infecciones se atenúa evitando la fase de triple inmunosupresión o, en su caso, con la realización de profilaxis antibiótica frente al *Pneumocystis jirovecii* (antes *carinii*).

Se debe de disminuir la dosis de los fármacos calcineurínicos un 25% si los valores plasmáticos son superiores al rango terapéutico, si aumenta la cifra de creatinina más de un 30% con respecto a las cifra basal, si se observa un aumento de las transaminasas superior al doble del límite alto de la normalidad, si la tensión arterial diastólica aumenta por encima de 90 mmHg o si la tensión arterial sistólica lo hace por encima de 150 mmHg (sin obtenerse respuesta tras la administración de nifedipino).

Existen pocos casos publicados sobre el uso de calcineurínicos durante la gestación (se consideran dentro de la categoría C) y además, dado que presentan una alta toxicidad materna en forma de hipertensión, nefrotoxicidad y hepatotoxicidad, únicamente se recomienda su uso durante el embarazo con el fin de evitar la colectomía, en ausencia de otras alternativas. También están contraindicados en la lactancia materna, al excretarse en altas concentraciones en la leche.

Contraindicaciones: Los antecedentes de crisis convulsivas, la hipertensión arterial mal controlada, el embarazo (ya que atraviesan la barrera placentaria), una historia de neoplasia previa, la existencia de infección activa, la hipocolesterolemia y la hipomagnesemia, son contraindicaciones para la utilización de calcineurínicos.

Las interacciones farmacológicas con los fármacos calcineurínicos se pueden observar en la [Tabla 2](#).

TABLA 2. Interacciones farmacológicas con los fármacos calcineurínicos

Disminuyen las concentraciones plasmáticas	Aumentan las concentraciones plasmáticas	Aumentan el riesgo de nefrotoxicidad	Aumentan el riesgo de neurotoxicidad
Antibióticos Cotrimoxazol	Amiodarona	Aciclovir	Aciclovir
Antiepilépticos Carbamazepina, fenobarbital, fenitoína	Antibióticos Azitromicina, claritromicina, eritromicina, imipenem, quinolonas cotrimoxazol	Alopurinol	Amantadina
Antifúngicos Caspofungina	Anticonceptivos orales	Aminoglucósidos	Griseofulvina
Antituberculosos Isoniacida, rifabutina, rifampicina,	Antifúngicos Fluconazol, ketoconazol, itraconazol	Amiodarona	
Herboristería Sant John	Bloqueantes de canales del calcio Diltiazem, nifedipino, verapamil, nicardipino	Anfotericina B	
Octreótido	Colchicina	AINE	
	Corticóides	Cefalosporinas	
	Estatinas	Ciprofloxacino	
	Inhibidores de la bomba de protones Omeprazol, lansoprazol	Contrastes intravenosos	
	Procinéticos Cisaprida, metoclopramida	Fibratos	
	Zumo de uva	IECA	
		Metotrexate	
		Ranitidina	
		Trimetoprim-sulfametoxazol	
		Vancomicina	

4. Micofenolato mofetil

El micofenolato mofetil (Cellcept®) tiene un mecanismo de acción similar a los tiopurínicos, aunque no existen estudios controlados en la EII. Presenta resultados discordantes en los estudios abiertos, sin estar establecida la dosis óptima, que oscila entre 0,5-3 g/día por vía oral. Los principales efectos secundarios (Tabla 1) son dosis-dependiente e incluyen la diarrea y los vómitos, por lo que pueden ser un problema añadido en los pacientes con EII.

Bibliografía

1. Siegel CA, Sands BE. Review article: practical management of inflammatory bowel disease patients taking immunomodulators. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 22: 1-16.
2. Gisbert JP, Gomollon F. Thiopurine-induced myelotoxicity in patients with inflammatory bowel disease: a review. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 1783-1800.
3. Beaugerie L, Brousse N, Bouvier AM, Colombel JF, Lémann M, Cosmes J et al. Lymphoproliferative disorders in patients receiving thiopurines for inflammatory bowel disease: a prospective observational cohort study. *Lancet* 2009; 374: 1617-25.
4. Garrido E, Van Domselaar M, Morales S, López-San Román A. Enfermedad inflamatoria intestinal y gestación. *Gastroenterol Hepatol* 2010; 33: 517-29.
5. Sicilia B, Gomollón F, Vicente R, García S. Tratamiento farmacológico: Mecanismo acción, forma de administración y dosis. En: *Conductas de actuación en la enfermedad inflamatoria intestinal. Manual práctico 5ª Edición 2010; 55-85 (ISBN: 978-84-92652-95-2).*