

Guía para la toma de decisiones en la incorporación de medicamentos a la *Guía Farmacoterapéutica*

(GINF)

VERSION: SSCC

- Documento Marco elaborado conjuntamente por la Comisión de Farmacia del Hospital universitario Virgen del Rocío y la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía

**Comisión de Farmacia y Terapéutica
del Hospital ____ S.A.S ____**

**Autores: Domingo Ruiz, M. A. y colaboradores del grupo. Servicio de Farmacia. Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Granada
Ene-Feb de 2005**

Autores: Domingo Ruiz, M. A. y colaboradores del grupo. Servicio Farmacia. H.U.V.N.

PROPUESTA DE INCORPORACIÓN DE MEDICAMENTOS A LA GUÍA FARMACOTERAPÉUTICA DEL HOSPITAL

CUESTIONARIO DE SOLICITUD

¿Qué es este cuestionario?

Este cuestionario es el instrumento por el que se solicita la inclusión de un medicamento en la Guía Farmacoterapéutica del Hospital **SERVICIO ANDALUZ DE SALUD**.

La incorporación de medicamentos a la práctica asistencial tiene repercusiones clínicas, organizativas y económicas, y por tanto es necesario que venga precedida de una evaluación basada en criterios de evidencia. La evaluación final es responsabilidad de la Comisión de Farmacia y Terapéutica, pero la puesta a disposición de la comisión de los datos pertinentes es responsabilidad del peticionario que es quien mejor conoce el fármaco en cuestión.

En este sentido, esta Guía se ha diseñado como un instrumento que facilite de forma ordenada la información que el peticionario debe recoger para que se produzca una evaluación con fundamento. El papel de los evaluadores, en este caso, consiste en ayudar al clínico a manejar el instrumento y coordinar las posibles solicitudes que existan sobre un mismo fármaco desde distintos ámbitos asistenciales.

Esta guía ha sido desarrollada a partir de la Guía para la Toma de Decisiones en la incorporación y Adquisición de Nuevas Tecnologías a los Centros de Andalucía, conocida como Guía GANT, elaborada por la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía.

Recomendaciones de cumplimentación.

1. *[Incluir aquí las recomendaciones o condiciones de cumplimentación de cada Comisión de farmacia en la que se implante la guía de acuerdo al protocolo Normalizado de Trabajo que existan en cada centro]*

Datos del solicitante

Nombre:

Servicio:

Categoría profesional:

Su petición es:

- A título individual
- Ha sido consensuada en el seno de su servicio con otros compañeros
- Ha sido consensuada y además, tiene el visto bueno del Jefe de Servicio

Fecha de solicitud:

Firma:

A. DESCRIPCIÓN DEL MEDICAMENTO Y SU INDICACIÓN

1. Denominación común internacional (DCI), denominación oficial española (DOE) o nombre genérico del principio activo.

Cisatracurio (DCI)

2. Presentaciones comerciales y laboratorios que las comercializan

NIMBEX® (Laboratorios Wellcome Farm)

1. Forte 5 mg/mL en 30 mL	H	1 vial	79.35 Euros
2. ampollas 2 mg/mL en 10 mL	H	env de 5	61.03 Euros
3. ampollas 2 mg/mL en 5 mL	H	env de 5	31.43 Euros
4. ampollas 2 mg/mL en 2.5 mL	H	env de 5	16.55 Euros

3. Indicaciones aprobadas oficialmente en España¹. Recuerde que las indicaciones aprobadas figuran en la ficha técnica del medicamento, que está incluida obligatoriamente en toda información comercial.

Coadyuvante a la anestesia general ó sedación en la U.C.I. para facilitar la intubación endotraqueal y producir relajación de la musculatura esquelética durante la cirugía ó ventilación mecánica

4. Indicación (indicaciones) para las que se solicita en nuestro hospital. ².

Las mismas del punto 3

5. Los pacientes para los que se solicita el fármaco son habitualmente atendidos en....

- .X. Hospitalización
- ... Hospitales/Unidades de día (o similar) Hospitalización domiciliaria
- ... Ambulatoriamente³. En este caso, ¿Es el fármaco de uso hospitalario?
 - SI
 - NO

Recordamos que la categoría de uso hospitalario figura en la ficha técnica del medicamento.

¹ Se recuerda que el uso de un medicamento para indicaciones no aprobadas oficialmente está considerado legalmente como uso experimental y deberá hacerse en el seno de un **ensayo clínico** o mediante la tramitación de una autorización de **uso compasivo**.

² En el caso de no coincidir con las indicaciones aprobadas oficialmente en España, la Comisión de Farmacia no podrá aprobar su incorporación a la Guía Farmacoterapéutica. En tal caso, no seguir cumplimentando la guía y ponerse en contacto con la secretaría.

³ Téngase en cuenta que los medicamentos que se van a utilizar exclusivamente para pacientes ambulatorios no son incluidos en la guía farmacoterapéutica. La excepción a esta regla son aquellos clasificados legalmente como de USO HOSPITALARIO

6. ¿Con qué fármacos y con qué pautas se está tratando ahora la indicación (o indicaciones) para la que se solicita el fármaco? Si existe un protocolo o guía de práctica clínica escrito en su servicio que incluya tratamientos farmacológicos para esa indicación, por favor, adjunte una fotocopia.

Por sus características de inicio, duración de acción y vida media plasmática, **atracurio, cisatracurio, vecuronio y rocuronio** son de acción intermedia y comparables entre sí (intervenciones de aproximadamente 30 minutos)

Mivacurio es de acción corta y pancuronio de acción larga, utilizándose en intervenciones cortas y largas respectivamente.

Todos se indican como coadyuvantes en anestesia general y sólo atracurio y cisatracurio especifican su actuación como sedación en U.C.I. para intubación endotraqueal.

7. Describa según su criterio qué ventajas (de eficacia clínica, de seguridad, económicas, organizativas, etc.) presenta el nuevo fármaco frente a las alternativas actualmente existentes.

Cisatracurio es similar a **atracurio**, pudiéndose utilizar en pacientes con Insuficiencia renal y hepática por su **metabolismo órgano-independiente** (Bryson HM et al. Drugs 1997) Con vecuronio y rocuronio hay que tener precaución, incluso contraindicación en pacientes con estas alteraciones orgánicas (Bryson HM et al. Drugs 1997 y Della Rocca G et al. Anesthesiology 2003)

Cisatracurio tiene la ventaja frente a atracurio de su menor efecto cardiovascular indirecto (**menor histaminoliberación** y riesgo de hipotensión y taquicardia refleja), por eso se aconseja su utilización en pacientes con alteraciones cardiovasculares (Lien CA et al. Anesthesiology 1995) Rocuronio y vecuronio tienen poca histaminoliberación, como cisatracurio (Doenicke et al. Anesth Analg. 1997) y la misma estabilidad hemodinámica (Konstadt et al. Anesth Analg. 1995) que Cisatracurio.

Cisatracurio es 4 veces más potente que rocuronio (Naguib et al. Anesthesiology 1998) y de 3-4 veces más que atracurio (Belmont et al. Anesthesiology 1995)

Cisatracurio es un poco más caro que atracurio pero tiene la ventaja de menor alteración cardiovascular. También es un poco más caro que vecuronio y rocuronio pero se puede utilizar en pacientes con alteración renal y/o hepática (Ortega et al. Pharm World Scie. 2000)

8. ¿Cree Vd. que algún otro servicio clínico, unidad funcional o especialidad médica podría estar interesada en el manejo de este fármaco? ¿Cuál?. ¿Cree que la Comisión de Farmacia y Terapéutica podría contactar con alguien en especial para consultar sobre la inclusión del fármaco en nuestro hospital?

Los servicios interesados en este fármaco pueden ser:

- Anestesia y Reanimación
- U.C.I.

B. EVIDENCIA SOBRE EFICACIA, EFECTIVIDAD Y SEGURIDAD.

EFICACIA Y SEGURIDAD

La Comisión de Farmacia y Terapéutica tiene la responsabilidad de seleccionar los medicamentos más eficaces y seguros en base a las mejores evidencias disponibles en la literatura, es decir ensayos clínicos controlados frente a la terapia estandar en cada momento o metanálisis de ensayos clínicos.

Excepcionalmente se admiten ensayos en los que el grupo control recibe placebo (fármacos para indicaciones no cubiertas por fármacos anteriores), u otro tipo de trabajos diferentes al ensayo clínico, (evaluación de problemas de seguridad, por ejemplo). Por ello le vamos a preguntar seguidamente sólo por los ensayos clínicos controlados frente a terapia estándar. Si desea incluir en el informe ensayos con otro diseño, deberá argumentar la evidencia que aportan.

9. Relacione seguidamente los ensayos clínicos en los que basa su solicitud y que considere de mayor calidad, seleccionando **sólo** aquellos que se hayan realizado en la indicación para la que Vd. solicita el medicamento.

Por favor, adjunte una fotocopia legible de cada uno de los trabajos.

1ºAUTOR	CITA BIBLIOGRAFICA
Lien CA et al. 1995	Lien CA et al. The cardiovascular effects and histamine-releasing properties of 51W89 in patients receiving nitrous oxide/opioid/barbiturate anesthesia. Anesthesiology 1995; 82(5): 1131-8
Schramm WM et al. 1998	Schramm et al. The cerebral and cardiovascular effects of cisatracurium and atracurium in neurosurgical patients. Anesth Analg 1998; 86(1): 123-7
Hans P et al. 2004	Hans P et al. Recovery from neuromuscular block after an intubation dose of cisatracurium and rocuronium in lumbar disc surgery. Acta Anesthesiol Belg. 2004; 55(2): 129-33
Searle NR et al. 1999	Searle NR et al. A two-center study evaluating the hemodynamic and pharmacodynamic effects of cisatracurium and vecuronium in patients undergoing coronary artery bypass surgery. J Cardiothorac Vasc Anesth 1999 Feb; 13(1): 20-5

Ejemplo:

Kaufman	Kaufmann M, Bajetta E, Dirix LY, Fein LE, Jones SE, Zilembo N, et al. Exemestano is superior to megestrol acetate after tamoxifen failure in postmenopausal women with advance breast cancer. Results of a phase III randomized double-blind trial. The Exemestane Study Group. J Clin Oncol 2000;18(7): 1399-411
---------	--

9.- Ahora le vamos a pedir que haga un pequeño resumen de la evidencia que arrojan los ensayos arriba mencionados. Para ello le rogamos que rellene la tabla que figura más abajo

AUTOR, AÑO	TRATAMIENTO			RESULTADOS			
	Pauta del tratamiento	Pauta del control	Variable principal de resultado	Resultado grupo tratamiento	Resultado grupo control	Diferencia absoluta de riesgo/ riesgo relativo	Complicaciones/ reacciones adversas
Lien et al. 1995	2 DE95 (0.1) 4 DE95 (0.2) 8 DE95 (0.4) Cisatracurium	2 DE95 (0.5) Atracurium	Niveles plasmáticos de histamina en plasma y estudio del ritmo cardíaco y presión arterial n = 60 pacientes 15pacientes/grupo	2 pacientes sufrieron pequeñas alteraciones de PA y RC al recibir más dosis de tiopental y ser medidas con distintos aparatos. 2 pacientes incrementaron sus niveles de HA pero sin alteraciones CV	1 paciente sufrió enrojecimiento facial sin alteraciones CV. La mediana de los niveles plasmáticos de HA se incrementó significativamente	p < 0.05	En quirúrgicos, cisatracurio no produce liberación de HA ni alteraciones CV clínicamente significativas (incluso a 8DE95) comparado con atracurio
Schramm et al. 1998	3DE95 (0.15) Cisatracurium	3DE95 (0.75) Atracurium	Efectos CV y cerebrales (ICP, CPP, CBFV, MAP, HR, PaCO2) n = 14	Ninguna variable cambió. Tampoco varió el nivel plasmático de HA ni hubo alteración CV	Variaron todas las variables aunque luego se recuperaron. En 5 pacientes aumentó significativamente el nivel de HA	p < 0.05	Se demuestra que cisatracurio es más seguro que atracurio, tanto desde el punto de vista CV como cerebral

Hans P et al. 2004	2DE95 Cisatracurium	2DE95 Rocuronium	Se mide el grado de reconversión tras una dosis de cada fármaco n = 32	Cisatracurio tiene una mayor predicción de efecto (Pk 0.85) El tiempo de recuperación fue predecible y menor	Con rocuronio, su efecto es menos manejable (Pk 0.69) y el tiempo de recuperación mayor	p<0.5	Los autores concluyeron que cisatracurio es menos variable, más manejable y predecible dependiendo de la duración de la intervención
--------------------	-------------------------------	----------------------------	--	--	---	-------	--

TRATAMIENTO		RESULTADOS					
AUTOR, AÑO	Pauta del tratamiento	Pauta del control	Variable principal de resultado	Resultado grupo tratamiento	Resultado grupo control	Diferencia absoluta de riesgo/ riesgo relativo	Complicaciones/ reacciones adversas
Searle NR et al. 1999	2DE95 4DE95 Cisatracurium	2DE95 4DE95 Vecuronium	Determinar el efecto farmacodinámico y hemodinámico de un bolo de cada fármaco n = 79	Con cisatracurio se necesitó más bolos de mantenimiento pero se recuperó antes	Con vecuronio la recuperación fue más tardía		Los cambios de MPA y HR fueron mínimos en todos los grupos. Se concluyó que no hay diferencias CV entre ambos fármacos pero cisatracurio tiene mayores ventajas clínicas y de coste

Estos cuatro estudios son ensayos clínicos controlados y randomizados frente al fármaco que se compara.

10. ¿Existen otros trabajos que no cumplan los criterios anteriormente exigidos (no ensayos clínicos controlados, o ensayos para otras indicaciones distintas de la solicitada), pero que Vd. desee aportar por alguna razón?. Por favor, indique la cita, un breve resumen y la razón por la que considera que el trabajo es importante para la evaluación.

Existen muchos estudios que vienen a decir que no existen diferencias entre los fármacos a estudio. *Por ejemplo:*

- **Carrol M.T. et al. Neuromuscular blocking effects and train-of-four fade with cisatracurium: comparison with other nondepolarising relaxants. *Anesthesia* 1998; 53(12):1169-73.** Aquí se compara la eficacia en cuanto tiempo máximo de bloqueo (1.5 y 3.4 minutos para atracurio, cisatracurio y 2.0 y 1.0 minutos para vecuronio y rocuronio) y tiempo de recuperación T1 to 25% (43 y 41 minutos para atracurio y cisatracurio y 31 y 33 minutos para vecuronio y rocuronio; $p < 0.01$) en 90 pacientes randomizados que tras anestesia recibieron 0.05-0.1 mg/Kg de cisatracurio, 0.5 mg/Kg de atracurio, 0.08 mg/Kg de vecuronio, 0.15 mg/Kg de mivacurio ó 0.6 mg/Kg de rocuronio. Se demuestra que solo hay pequeñas diferencias. No se comunicó ningún efecto adverso.

11. Existe algún estudio sistemático que compare este fármaco con otras alternativas terapéuticas, como por ejemplo una revisión sistemática, un análisis de decisión o un metaanálisis?. Por favor, reseñe más abajo la cita bibliográfica y aporte una fotocopia.

- X si.
 no.

1ºAUTOR	CITA BIBLIOGRAFICA
Donati F et al. 2000	Donati F et al. Neuromuscular blocking drugs for the new millenium: current practice, future trends—comparative pharmacology of neuromuscular blocking drugs. <i>Anesth Analg</i> 2000; 90(5S): S2-6

EFECTIVIDAD

12. ¿Cree Vd. que los resultados de los ensayos clínicos anteriores se pueden trasladar a la atención habitual en nuestro Hospital? ¿Podría existir algún factor que condicionara la efectividad del tratamiento, como por ejemplo, disponibilidad de pruebas diagnósticas o de medidas de soporte de los enfermos, características clínicas o sociales diferentes de nuestros enfermos respecto a los de los ensayos clínicos, efectos de la curva de aprendizaje, etc.?

Cisatracurio podría tener ventajas:

- Gran abanico de pacientes (con Insuficiencia renal, Insuficiencia hepática y alteraciones cardiovasculares)
- **Menor estancia hospitalaria**, por su estabilidad hemodinámica

- Útil en intervenciones de duración intermedia (unos 30 minutos) pudiéndose repetir la dosis. De hecho, muchos anestelistas prefieren repetir dosis ó administrar infusión intravenosa con este fármaco de acción intermedia en intervenciones largas antes que utilizar el pancuronio (de acción larga)
- Se contempla la posibilidad de su utilización en Anestesia y UC.I.
- Al existir más presentaciones, hay menor cantidad no utilizada ajustándose mejor al tipo de intervención

E. EVALUACIÓN ECONÓMICA

13. Para la indicación propuesta, y en el ámbito de su especialidad, por favor, especifique si Vd. cree que el nuevo fármaco:

- Reemplazará completamente al tratamiento actual.
- Reemplazará parcialmente al tratamiento actual (algunos subgrupos de pacientes se beneficiarán del nuevo fármaco mientras que otros seguirán con el tratamiento hasta ahora habitual)
- Se añadirá al tratamiento actual para la inmensa mayoría de los pacientes.
- X Se añadirá al tratamiento actual para algunos subgrupos de pacientes.

14. Estimación del número de pacientes/año en los que se utilizaría el medicamento en nuestro hospital.

Para la **Guía Farmacoterapéutica del S.A.S.** (de orientación a los hospitales integrantes en Andalucía)

15. ¿Existe algún estudio de evaluación económica, del tipo coste-efectividad, coste-utilidad, etc., para este fármaco?. Por favor, reseñe más abajo la cita bibliográfica y aporte una fotocopia.

- X si.
- no.

1ºAUTOR	CITA BIBLIOGRAFICA
Ortega A. et al. 2000	Ortega A., Sarobe C., Iribarren M.J. and Giráldez J. Cost analysis of neuromuscular blocking agents in the operation room: cisatracurium, atracurium, vecuronium and rocuronium. Pharm World Sci. 2000; 22(3): 82-87

16. Coste total del tratamiento completo con el fármaco. (Si es de uso crónico, especificar el coste por mes, si la duración del tratamiento es muy variable, especificar el coste por día)

Se ha calculado la dosis inicial (común a todos los pacientes) y 1 dosis de mantenimiento (ya que varía según la duración de la intervención):

FÁRMACO	DOSIS INICIAL (70 Kg): 10.5 mg	MANTENIMIENTO (1 dosis): 2.1 mg
cisatracurio	0.15 mg/Kg PVP IVA: 6.28 Euros	0.03 mg/Kg PVP IVA: 3.31 Euros

17. Coste del tratamiento estándar actual. Diferencias de coste absoluto

Se ha calculado la dosis inicial (común a todos los pacientes) y 1 dosis de mantenimiento (ya que varía según la duración de la intervención):

FÁRMACO	DOSIS INICIAL (70 Kg)	MANTENIMIENTO (1 dosis)
atracurio	0.6 mg/Kg PVP IVA: 3.18 Euros	0.2 mg/Kg PVP IVA: 1.65 Euros
rocuronio	0.6 mg/Kg PVP IVA: 6.71 Euros	0.15 mg/Kg PVP IVA: 6.71 Euros
vecuronio	0.1 mg/Kg PVP IVA: 5.23 Euros	0.03 mg/Kg PVP IVA: 2.61 Euros

18. Estimación de posibles ahorros que puedan derivarse.

Menor estancia hospitalaria en pacientes con Insuficiencia renal, Insuficiencia hepática y alteraciones cardiovasculares ya que dará mayor confianza su utilización por parte de anestesistas e intensivistas.

F. CONCLUSIÓN

La Comisión de Actualización de la Guía Farmacoterapéutica de Andalucía propone clasificar el fármaco en la **categoría C-2: alternativa terapéutica equivalente a atracurio, rocuronio y vecuronio.**

Clasificación de las solicitudes

Las solicitudes se clasificarán según el procedimiento descrito en esta misma página y emitiendo una decisión según el cuadro de la página siguiente.

1. Una ausencia total de datos, o datos insuficientes en los apartados más importantes (preguntas 4, 5, 6, 7, 9, 12 y 13) pueden considerarse excluyente, dado que implica la ausencia de algún requisito fundamental y prácticamente obliga a desestimar la solicitud, incluyéndose en la **Categoría A-1**. Si la solicitud se considera relevante, la comisión podrá requerirle más información o las modificaciones necesarias para garantizar que se cumplen los requisitos básicos, y ser reevaluada.
2. Una respuesta contradictoria entre las preguntas 3 y 4 conduce a una clasificación en la **Categoría A-2**
3. Si la indicación para la que se solicita el fármaco es tratada de forma ambulatoria y el fármaco no es de Uso Hospitalario (pregunta 5), conduce a la **Categoría A-3**
4. Si en las preguntas relativas a la eficacia, efectividad y seguridad (Apartado B) se detecta ausencia de ensayos clínicos, ensayos sin resultados clínicamente relevantes o con problemas metodológicos importantes, etc., se clasifica en **Categoría B-1**.
5. Si en las preguntas relativas a la eficacia, efectividad y seguridad (Apartado B) se detectan ensayos clínicos de calidad en los que los que existen resultados clínicamente relevantes que informan de un peor perfil de eficacia/seguridad del nuevo fármaco frente a la alternativa actualmente existente en el hospital se clasifica en **Categoría B-2**.
6. En el caso de que la información relativas a la eficacia, efectividad y seguridad proporcionada en el apartado B NO indique que el medicamento propuesto sea netamente superior que la alternativa, sino que los ensayos clínicos demostraron que son similares o fallaron en demostrar que son diferentes (el caso más frecuente), el nuevo fármaco se incluiría en la **Categoría C**, (es decir se trataría de fármacos equivalentes terapéuticos). El hecho de que la Comisión de Farmacia declare formalmente a estos fármacos equivalentes terapéuticos (**categoría C-2**), o no los declare (**categoría C-1**) dependerá de cada caso, de las costumbres consuetudinarias del hospital, de la tradición en uso y manejo de cada fármaco, y de las condiciones de mercado de ambos fármacos.
7. Si el medicamento tiene ensayos clínicos en los que la eficacia, efectividad y seguridad presentan ventajas clínicas significativas frente a la alternativa terapéutica actualmente ofertada en el hospital se incluirá en la guía, retirando o no el fármaco alternativo. La clasificación en la **Categoría D**, o en la **Categoría E** dependerá de la existencia de subgrupos de pacientes que se benefician más que otros de las mejoras del fármaco, de la necesidad de prevenir efectos adversos, de la necesidad de garantizar que el manejo se realizará por los clínicos más expertos, de adecuar que sólo las subpoblaciones de pacientes para las que el medicamento ha sido ensayado sean tratadas con el mismo, o cualesquiera otras circunstancias que aconsejen una restricción específica.

Teniendo en cuenta los criterios anteriores la Comisión de Farmacia y Terapéutica clasificará el fármaco en una de las siguientes categorías , figurando explícitamente en el acta de la sesión correspondiente.

<p>A.- EL FARMACO NO SE INCLUYE EN LA GFT (Guía Fármaco-Terapéutica) por ausencia de algunos requisitos básicos.</p>
<p>A-1.- NO ES POSIBLE LA EVALUCIÓN por información insuficiente de la solicitud</p> <p>A-2 .- NO SE INCLUYE EN LA GFT por solicitarse para una indicación no aprobada en España</p> <p>A-3 .- NO SE INCLUYE EN LA GFT por estar indicado en una patología que no se atiende desde la hospitalización o las unidades de día</p>
<p>B-1.- NO SE INCLUYE EN LA GFT por <i>insuficiente evidencia de su eficacia</i> comparada con el tratamiento actual que se realiza en el hospital</p> <p>B-2.- NO SE INCLUYE EN LA GFT porque la evidencia existente indica un <i>peor perfil de eficacia y/o seguridad</i> respecto al tratamiento actual que se realiza en el hospital</p> <hr/>
<p>C-1.- El medicamento es de una eficacia y seguridad comparable a las alternativas existentes para las indicaciones propuestas. Además, <i>no aporta ninguna mejora en la organización o gestión de los servicios ni en el perfil de coste-efectividad.</i> Por tanto NO SE INCLUYE EN LA GFT.</p> <p>C-2.- El medicamento es de una eficacia y seguridad comparable a las alternativas existentes para las indicaciones propuestas. Además, <i>no aporta ninguna mejora en la organización o gestión de los servicios ni en el perfil de coste-efectividad.</i> Por tanto, SE INCLUYE EN LA GUÍA COMO EQUIVALENTE TERAPÉUTICO a las opciones existentes por lo que el fármaco concreto que existirá en cada momento será el que resulte del procedimiento público de adquisiciones.</p> <hr/>
<p>D.- SE INCLUYE EN LA GFT <u>con</u> recomendaciones específicas.</p> <p>E.- SE INCLUYE EN LA GFT <u>sin</u> recomendaciones específicas.</p>