



Nous antipsicòtics atípics

Eva Montané i Esteva

Servei de Farmacologia Clínica
Hospital Universitari Germans Trias i Pujol. Badalona

Resum

Els antipsicòtics atípics són un grup farmacològic heterogeni que bloqueja principalment de manera selectiva i competitiva els receptors dopaminèrgics D₂. Es van introduir en la dècada dels anys noranta i des d'aleshores s'han estat utilitzant àmpliament per tractar diferents patologies com l'esquizofrènia, el trastorn bipolar i la simptomatologia psiquiàtrica en els pacients d'edat avançada amb demència. Les dades de consum de medicaments de Catalunya de l'any 2005 situen la risperidona i l'olanzapina dins dels deu principis actius que han generat més despesa. D'altra banda, els estudis disponibles assenyalen que són fàrmacs eficaços, però similars als antipsicòtics clàssics i no hi ha diferències quan es comparen els atípics entre si. El darrer antipsicòtic comercialitzat és l'aripirazol del qual, tot i que hi havia grans esperances per la seva selectivitat superior davant de receptors dopaminèrgics i serotoninèrgics, els estudis suggereixen que no és millor que els altres atípics. Cal remarcar que, darrerament, les institucions reguladores han advertit de l'increment del risc d'accident cerebral i mort en pacients d'edat avançada i demència en tractament amb antipsicòtics atípics. Aquestes dades són controvertides i l'ús d'antipsicòtics atípics en aquest grup de pacients és polèmic.

En resum, ara per ara no hi ha dades disponibles que assegurin una millor eficàcia i/o seguretat d'aquest grup de fàrmacs en comparació amb els antipsicòtics típics.

Paraules clau: antipsicòtics atípics, aripirazol, esquizofrènia, demència, trastorn bipolar.

Introducció

Els antipsicòtics o neurolèptics bloquegen de manera selectiva i competitiva els receptors dopaminèrgics D₂. Aquest és el principal mecanisme de l'efecte antipsicòtic, però alhora també és el que provoca efectes adversos extrapiramidals i l'augment de les concentracions de prolactina. També bloquegen altres receptors com els de la noradrenalina, histamina, acetilcolina i serotonina (5-HT₂), que comporten efectes adversos com la sequedat de boca, la hipotensió ortostàtica i la sedació.

Malgrat que els antipsicòtics atípics són un grup farmacològic heterogeni, en general, tenen menys afinitat amb els receptors D₂ que els antipsicòtics clàssics o típics. Concretament, s'ha postulat que els antipsicòtics atípics s'unirien amb menys força que la dopamina als receptors dopaminèrgics D₂, pel fet que tindrien constants de dissociació superiors a la dopamina. Per això produirien menys efectes adversos extrapiramidals o relacionats amb la prolactina. A més, els antipsicòtics atípics bloquejarien simultàniament els receptors serotoninèrgics i els dopaminèrgics, tot creant un equilibri dopamina-serotonina.¹

El primer antipsicòtic atípic que va aparèixer va ser la **clozapina**, comercialitzada a principis dels anys noranta, que va ser promoguda com a fàrmac amb eficàcia similar a la d'altres antipsicòtics però amb millor tolerabilitat, encara que posteriorment es va veure que podia produir agranulocitosi, que requereix monitoratge hematològic i en fa limitar l'ús. Durant la mateixa dècada es van introduir l'**olanzapina** (vegeu el *BIT* núm. 1, vol. 11, de gener de 1999), la **risperidona** i **quetiapina**. Al començament de l'any 2000 s'han introduït la **ziprasidona** i **amisulprida** i, més recentment, a finals de 2004 s'ha comercialitzat l'**aripirazol**, que per l'especificitat dels receptors

Taula 1. Evidència d'eficàcia dels antipsicòtics atípics: metaanàlisi d'assaigs clínics (AC) aleatoritzats que avaluen l'eficàcia en pacients amb esquizofrènia

Autor	Període inclòs	AC inclosos (n)	Total de pacients inclosos	Fàrmacs	Resultats d'eficàcia
Geddes ²	Fins a 1998	52	12.649	atípics vs. típics	Resultats heterogenis per fàrmac i comparador
Leucht ³	Fins a 2002	6 11	983 2.032	atípics vs. P atípics vs. típics	atípics > P atípics mínima > típics
Davis ⁴	Fins a 2002	124 18	ND 2.748	atípics vs. típics atípics vs. típics	A, C, O i R > típics La resta d'atípics = típics A = R = O

A: amisulprida; C: clozapina; O: olanzapina; R: risperidona; P: placebo;

>: eficàcia superior que; =: eficàcia similar a; ND: no disponible

F (biodisponibilitat oral), T_{màx.} (temps a arribar a la concentració plasmàtica màxima), T_{1/2} (semivida d'eliminació), ER (eliminació renal)

forma part d'una nova generació d'antipsicòtics atípics. D'altra banda, cal recordar que a finals dels noranta, el **sertindol** va ser retirat del mercat per cardiotoxicitat.

Dades d'eficàcia i seguretat

Esquizofrènia i alteracions psicoafectives

L'esquizofrènia és un trastorn mental crònic que comporta episodis repetits d'alteracions greus del pensament, la percepció i el llenguatge. S'estima que té una prevalença de l'1% i un elevat impacte social i econòmic. Cursa amb símptomes positius, com al·lucinacions i deliris, i símptomes negatius, com apatia, pèrdua d'emocions, empobriment del llenguatge i aïllament social. Els símptomes negatius s'associen a un pitjor pronòstic i a una resistència més gran al tractament farmacològic. És important fer un diagnòstic precoç, així com iniciar tractament en el primer episodi d'esquizofrènia, ja que millora la progressió i l'evolució de la malaltia.

Els antipsicòtics han demostrat ser eficaços per al tractament de l'esquizofrènia, encara que cal individualitzar la resposta clínica per a cada pacient. En general, els resultats de diferents revisions sistemàtiques i metaanàlisis disponibles que avaluen

l'eficàcia dels nous antipsicòtics suggereixen que tenen una eficàcia similar o discretament superior a la dels antipsicòtics clàssics.²⁻⁴ En canvi, quan els antipsicòtics atípics es comparen entre si, els resultats d'eficàcia són contradictoris. Aquestes contradiccions depenen dels promotors dels assaigs clínics i, sovint, el fàrmac promogut és el que obté millors resultats.⁵ Quant a l'evidència d'eficàcia i seguretat dels antipsicòtics atípics en nens i adolescents amb esquizofrènia, és limitada.⁶

Cal tenir en compte tres aspectes: 1) la majoria d'assaigs clínics són de curta durada (entre 6 i 8 setmanes) malgrat que l'esquizofrènia sigui una malaltia crònica; 2) algunes de les variables principals dels estudis tenen dubtosa rellevància clínica, i 3) els principals fàrmacs comparadors estudiats han estat l'haloperidol i la clorpromazina.

En el darrer any s'han fet estudis que han avaluat afegir la risperidona a pacients amb resposta parcial a la clozapina. Un dels assaigs clínics ha suggerit que afegir la risperidona al tractament podria millorar la simptomatologia de l'esquizofrènia; tanmateix, hi ha dos estudis amb resultats negatius. Les diferències en els resultats podrien explicar-se per les dosis utilitzades i la gravetat de la malaltia.⁷⁻⁹

Taula 2: Efectes adversos dels fàrmacs antipsicòtics atípics i de l'haloperidol. (Modificada de 12)

Fàrmac	Síntomes extrapiramidals	↑ Prolactina	Prolongació QT	↑ Pes	Diabetis
Amisulprida	++	+	+/-	+	++
Aripiprazol	+	+/-	+/-	+/-	+/-
Clozapina	+/-	+/-	+	++++	++++
Olanzapina	+	+/-	+	++++	++++
Quetiapina	+/-	+/-	+/-	+++	+++
Risperidona	+++	+++	+	++	+++
Ziprasidona	+	+	++	+/-	+/-
Haloperidol	++++	++	+	++	SD

Gradació de freqüència de l'efecte advers de poc a molt freqüent: -/+, +, ++, +++, ++++

SD: sense dades

Seguretat

Els nous antipsicòtics atípics tenen més afinitat amb els receptors serotoninèrgics que amb els dopaminèrgics. Els resultats d'una metaanàlisi suggereixen que els atípics produeixen menys efectes extrapiramidals que els antipsicòtics clàssics. Els símptomes extrapiramidals estan relacionats amb la dosi; per tant, a dosis altes també en poden produir.^{2,10} La majoria dels atípics també poden provocar hiperprolactinèmia amb les consegüents alteracions sexuals, increment del pes (15-20% dels pacients tractats) i/o obesitat, que dificulten el compliment del tractament, hiperlipidèmia, intolerància a la glucosa i increment de risc de diabetis *mellitus*. També presenten alteracions de l'interval QT i altres efectes amb incidències similars als clàssics com la sedació i la hipotensió postural. Atès que la clozapina s'associa a un risc més elevat d'agranulocitosi (1% dels pacients tractats), cal fer controls hematològics periòdicament.¹¹

Embaràs i lactància

La malaltia psicòtica pot tenir repercussions greus en el fetus i en la gestant. Per això, caldrà avaluar la relació benefici/risc individual per a cada pacient, que dependrà de la gravetat de la malaltia, dels riscos de teratogènia o d'efectes adversos al fetus dels fàrmacs i de les millors alternatives disponibles. No hi ha dades suficients de seguretat dels antipsicòtics atípics en dones embarassades o en període d'al·letament i, ara per ara, sembla que no aporten avantatges en comparació amb els antipsicòtics típics.¹³

Aripiprazol

L'aripiprazol és l'últim antipsicòtic comercialitzat i, a diferència dels altres antipsicòtics atípics, té afinitat elevada com a agonista parcial amb els receptors D₂ i 5-HT_{1A}, afinitat baixa amb els histaminèrgics, colinèrgics, muscarínics i 1 receptors, i és antagonista dels receptors 5-HT_{2A} i 5-HT_{2C}.¹⁴

La majoria d'assaigs clínics que s'han realitzat són amb cegament doble, comparats amb placebo i de durada curta, entre 4 i 6 setmanes. Els resultats mostren que l'aripiprazol té una eficàcia discretament superior al placebo a les dosis administrades de 10 a 30 mg/d, encara que no s'ha demostrat una relació entre la dosi i la resposta.¹⁵ Un assaig clínic, també comparat amb placebo, de 26 setmanes de tractament, assenyala que l'aripiprazol podria fer disminuir les recurrències (34% vs. 57%).¹⁶ Un altre assaig clínic comparatiu d'aripiprazol (30 mg/dia) amb haloperidol (10 mg/dia), d'un any de durada, suggereix que té eficàcia similar a l'haloperidol.¹⁷ En una revisió sistemàtica de la Cochrane Library, es conclou que

l'aripiprazol té eficàcia superior al placebo, però similar a l'eficàcia dels antipsicòtics típics i atípics.¹⁸

Es desconeix amb exactitud l'eficàcia i la seguretat de l'aripiprazol a llarg termini. El perfil d'efectes adversos a curt termini és similar al dels altres antipsicòtics; tanmateix, caldria fer un seguiment d'alguns efectes greus a llarg termini identificats en estudis experimentals amb animals com la degeneració de la retina i la litiasi biliar.¹⁵

Trastorns de conducta en pacients amb demència

La demència és una síndrome clínica que cursa amb deteriorament cognitiu progressiu, símptomes neuropsiquiàtrics, incapacitat per dur a terme les activitats diàries i alteracions del comportament. Els trastorns del comportament o els símptomes neuropsiquiàtrics s'han relacionat amb l'empitjorament del pronòstic de la demència i de la qualitat de vida del pacient i dels cuidadors.¹⁹ El maneig terapèutic d'aquests pacients hauria d'englobar tant les intervencions no farmacològiques (teràpia del comportament, amb música, llum, programes d'activitats, etc.) com les farmacològiques (antipsicòtics, inhibidors de l'acetilcolinesterasa i anticonvulsius).²⁰

Les dades d'eficàcia disponibles dels antipsicòtics clàssics, pel que fa al tractament de la simptomatologia neuropsiquiàtrica en els pacients amb demència, han avaluat principalment l'haloperidol, i els resultats d'una revisió de la Cochrane Library assenyalen que aquest fàrmac millora l'agressivitat dels pacients però no altres manifestacions com l'agitació.²¹ En una revisió sistemàtica que avaluava les dades d'eficàcia disponibles dels antipsicòtics atípics, com la risperidona i l'olanzapina, se suggereix que la majoria d'assaigs clínics disponibles són de durada curta (6-12 setmanes) i que, tot i ser els resultats superiors als del placebo, són similars als de l'haloperidol.²²

A Espanya, la risperidona és l'únic antipsicòtic atípic aprovat per al tractament de quadres psicòtics i episodis d'agressivitat greus en pacients amb demència; en canvi, als EUA no hi ha cap antipsicòtic atípic amb aquesta indicació aprovada. La dosi de risperidona habitual a l'inici del tractament és de 0,25-0,5 mg/dia, que es pot anar augmentant lentament fins a 1-2 mg/dia.

Entre els mesos de març i maig de 2005, l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris (AEMyPS) va elaborar unes notes informatives sobre riscos de medicaments per a professionals sanitaris que comunicaven el risc d'episodis cerebrals isquèemics en pacients d'edat avançada amb demència i tractats amb risperidona. El Comitè de Seguretat de

Taula 3. Indicacions aprovades dels fàrmacs antipsicòtics a Espanya

Fàrmac	Esquizofrènia	Trastorns psicòtics	Trastorn bipolar i/o mania	Demència
Amisulprida	Sí	-	-	-
Aripiprazol	Sí	-	-	-
Clozapina	Sí	-	-	-
Olanzapina	Sí	-	Prevenció/Sí	-
Quetiapina	Sí	Sí	Sí	-
Risperidona	Sí	Sí	Sí	Sí
Ziprasidona	Sí	-	-	-
Haloperidol	Sí	Sí	Sí	Sí

Medicaments d'Ús Humà (CSMH) va recomanar-ne l'ús únicament en pacients amb demència i quadres greus d'agressivitat o símptomes psicòtics greus que no haguessin respost a mesures no farmacològiques, i durades del tractament al màxim de curtes. Consegüentment, es va modificar la fitxa tècnica i el prospecte de la risperidona i el Ministeri de Sanitat i Consum va imposar un visat per a la seva dispensació.²³ La Food and Drug Administration (FDA) va notificar que els resultats de disset assaigs clínics demostraven que els pacients amb demència tractats amb antipsicòtics atípics (aripiprazol, olanzapina, quetiapina, risperidona, clozapina i ziprasidona) tenien entre 1,6-1,7 vegades més probabilitats de morir que els que estaven tractats amb placebo. Les principals causes de mort van ser la insuficiència cardíaca, la mort sobtada i les infeccions.²⁴ Aquests resultats són controvertits ja que, tot i que són similars als d'una metaanàlisi recent que suggereix un increment de mortalitat en els pacients tractats amb antipsicòtics atípics en comparació amb els que han rebut placebo,²⁵ en un altre estudi de cohort amb dades retrospectives amb gairebé 23.000 pacients s'apunta que el risc de mort va ser significativament superior en els pacients d'edat avançada tractats amb antipsicòtics típics en comparació amb els tractats amb antipsicòtics atípics.²⁶ Aquestes diferències en els resultats podrien ser degudes als dissenys dels estudis, ja que mentre els uns es basen en assaigs clínics, els altres són estudis observacionals retrospectius susceptibles de tenir nombrosos biaixos.²⁷ D'altra banda, amb referència al risc d'accident vascular isquèmic, els resultats de dos estudis de cohorts no van mostrar diferències en els pacients tractats amb antipsicòtics atípics en comparació amb els tractats amb els típics.^{28,29} Una revisió sistemàtica recent posa de manifest aquestes controvèrsies i conclou que la durada dels assaigs clínics disponibles és curta i que no es poden treure conclusions quant al risc d'esdeveniments cardiovasculars.³⁰

Trastorn bipolar

Tot i que es disposa d'assaigs clínics amb cegament doble que avaluen l'eficàcia de l'olanzapina en la prevenció de les recaigudes en el trastorn bipolar, no hi ha dades que suggereixin que l'olanzapina sigui més eficaç que el liti o altres estabilitzadors de l'humor quan els pacients no han respost al liti; en canvi, s'associa a més risc d'hiperglicèmia, augment de pes i sedació.³¹ Altres antipsicòtics també tenen aquesta indicació aprovada encara que amb menys dades d'eficàcia.

Cost

Els antipsicòtics típics són més barats que els atípics. En els pacients tractats amb clozapina, cal considerar a més el cost del seguiment i dels controls d'hemogrames. Un estudi australià recent suggereix que l'olanzapina i la risperidona aporten escassos beneficis per a la salut i que la relació cost-efectivitat no és bona si es compara amb els antipsicòtics típics.³²

Conclusions

- Els antipsicòtics atípics són un grup heterogeni en termes d'eficàcia i seguretat.
- En general, en l'esquizofrènia, tenen eficàcia similar als antipsicòtics clàssics. Les comparacions entre antipsicòtics atípics tampoc no suggereixen diferències d'eficàcia.
- Les dades d'eficàcia de l'aripiprazol, tot i que té més afinitat amb determinats receptors dopaminèrgics i serotoninèrgics, semblen similars a les de la resta d'antipsicòtics atípics.
- La risperidona és l'únic antipsicòtic atípic aprovat per al tractament dels símptomes psicòtics en els pacients amb demència. Les dades d'eficàcia suggereixen que és superior al

placebo però similar a la resta d'antipsicòtics clàssics.

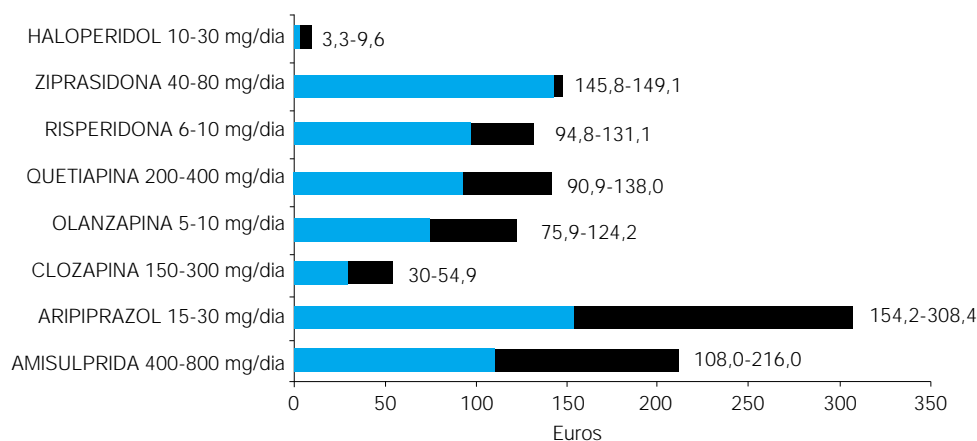
- Els pacients d'edat avançada i demència tractats amb antipsicòtics atípics podrien tenir un risc més gran de presentar accidents vasculars cerebrals i/o mort.
- Els antipsicòtics atípics també produeixen efectes adversos extrapiramidals, encara que la incidència és menor que en els clàssics. Altres efectes adversos també rellevants són: increment de pes, hiperglucèmia, diabetis mellitus, hiperprolactinèmia, sedació i hipotensió postural.
- No hi ha dades suficients de seguretat dels antipsicòtics atípics en dones gestants ni en la lactància i, ara per ara, sembla que no aporten avantatges en comparació amb els antipsicòtics típics.
- El cost dels antipsicòtics atípics per dia de tractament és més de deu vegades superior al dels antipsicòtics típics.

BIBLIOGRAFIA

1. Seeman P. Atypical antipsychotics: mechanism of action. *Can J Psychiatry* 2002;47:27-38.
2. Geddes J, Freemantle N, Harrison P, Bebbington P. Atypical antipsychotics in the treatment of schizophrenia: systematic overview and meta-regression analysis. *BMJ* 2000;321:1371-6.
3. Relapse prevention in schizophrenia with new-generation antipsychotics: a systematic review and exploratory meta-analysis of randomized, controlled trials. *Am J Psychiatry* 2003;160:1209-22.
4. Davis JM, Chen N, Glick ID. A meta-analysis of the efficacy of second-generation antipsychotics. 2003;60:553-64.
5. Heres S, Davis J, Maino K, Jetzinger E, Kissling W, Leucht S. Why olanzapine beats risperidone, risperidone beats quetiapine, and quetiapine beats olanzapine: an exploratory analysis of head-to-head comparison studies of second-generation antipsychotics. *Am J Psychiatry* 2006;163:185-94.
6. Toren P, Ratner S, Laor N, Weizman A. Benefit-risk assessment of atypical antipsychotics in the treatment of schizophrenia and comorbid disorders in children and adolescents. *Drug Saf* 2004;27:1135-56.
7. Honer WG Clozapine alone versus clozapine and risperidone with refractory schizophrenia. *N Engl J Med* 2006;354:472-82.
8. Anil Yagcioglu AE et al. A double-blind controlled study of adjunctive treatment with risperidone in schizophrenic patients partially responsive to clozapine: efficacy and safety. *J Clin Psychiatry* 2005;66:63-72.
9. Clozapine augmented with risperidone in the treatment of schizophrenia: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Psychiatry* 2005;162:130-6.
10. Leucht S, Pitschel-Walz G, Abraham D, Kissling W. Efficacy and extrapyramidal side-effects of the new antipsychotics olanzapine, quetiapine, risperidone, and sertindole compared to conventional antipsychotics and placebo. A meta-analysis of randomized controlled trials. 1999;35:51-68.
11. Davis JM. The choice of drugs for schizophrenia. *N Engl J Med* 2006;354:518-20.
12. Anònim. Second-generation antipsychotics – aripiprazole revisited. *Med Lett Drugs Ther* 2005;47:81-2.
13. Gentile S. Clinical utilization of atypical antipsychotics in pregnancy and lactation. *Ann Pharmacother* 2004;38:1265-71.
14. Keck PE, Mc Elroy SL. Aripiprazole: a partial dopamine D2 receptor agonist antipsychotic. *Expert Opin Investig Drugs* 2003;12:655-62.
15. Aripiprazole: Encore un neuroleptique, sans plus. *Prescrire* 2005;25:181-6.
16. Pigott TA, Carson WH, Saha AR, Torbeyns AF, Stock EG, Ingenito GG; Aripiprazole Study Group. Aripiprazole for the prevention of relapse in stabilized patients with chronic schizophrenia: a placebo-controlled 26-week study. *J Clin Psychiatry* 2003;64:1048-56.
17. Kasper S et al. Efficacy and safety of aripiprazole vs. haloperidol for long-term maintenance treatment following acute relapse of schizophrenia. 2003;6:325-37.
18. El-Sayeh HG, Morganti C. Aripiprazole for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; issue 4.
19. Lyketsos CG, Steinberg M, Tschanz JT, Norton MC, Steffens DC, Breitner JC. Mental and behavioral disturbances in dementia: findings from the Cache County Study on Memory in Aging. *Am J Psychiatry* 2000;157:708-14.
20. Byrne GJ. Pharmacological treatment of behavioural problems in dementia. *Aust Prescr* 2005;28:67-70.
21. Lonergan E, Luxenberg J, Colford J. Haloperidol for agitation in dementia. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;(2):CD002852.
22. Lee PE, Gill SS, Freedman M, Bronskill SE, Hillmer MP, Rochon PA. Atypical antipsychotic drugs in the treatment of behavioural and psychological symptoms of dementia: systematic review. *BMJ* 2004;329:75-8.
23. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMyPS). Alertas de seguridad. Consultable a: <http://www.agemed.es/actividad/alertas/usoHumano/seguridad/home.htm#2002>. Consultat el 13/03/2006.
24. Lenzer J. FDA warns about using antipsychotic drugs for dementia. *BMJ* 2005;330:922.
25. Schneider LS, Dagerman KS, Insl P. Risk of death with atypical antipsychotic drug treatment for dementia: meta-

- analysis of randomized placebo-controlled trials. JAMA 2005;294:1934-43.
26. Wang PS et al. Risk of death in elderly users of conventional vs. atypical antipsychotic medications. N Eng J Med 2005;353:2335-41.
27. Ray WA. Observational studies of drugs and mortality. NEJM 2005;353:2319-21.
28. Herrmann N, Mamdani M, Lanctot KL. Atypical antipsychotics and risk of cerebrovascular accidents. Am J Psychiatry 2004;161:1113-5.
29. Gill SS et al. Atypical antipsychotic drugs and risk of ischemic stroke: population based retrospective cohort study. BMJ 2005;330:445.
30. Carson S, McDonagh MS, Peterson K. A systematic review of the efficacy and safety of atypical antipsychotics in patients with psychological and behavioural symptoms of dementia. J Am Geriatr Soc 2006;54:354-61.
31. Olanzapine. Prevention of bipolar disorder: unconvincing trials. Rev Prescrire May 2005;25:333-336.
32. Magnus A, Carr V, Mihalopoulos C, Carter R, Vos T. Assessing cost-effectiveness of drug interventions for schizophrenia. Aust N Z J Psychiatry 2005;39:44-54.

Cost dels antipsicòtics atípics per un tractament de 30 dies



Pel càlcul dels costos s'ha considerat el PVP mínim (IVA inclòs) dels antipsicòtics atípics, a les dosis mínimes i màximes habituals, i per una durada de tractament de 30 dies

Data de redacció: **febrer 2006**

En el proper número: **Tractament immediat de l'IAM**

Butlletí d'informació terapèutica del Departament de Salut de la Generalitat de Catalunya.

Director: Rafael Manzanera i López. **Subdirector:** Joan Serra i Manetas. **Coordinadora general:** Neus Rams i Pla.

Coordinador editorial: Xavier Bonafont i Pujol

Comitè científic: Rafael Albertí, Joan Altímiras, Xavier Bonafont, Fina Camós, Arantxa Catalán, Joan Costa, Eduard Diogène, Begoña Eguileor, M^a José Gaspar, Pilar López, Julio González, Carles Llor, Rosa Madrudejos, M^a Antònia Mangués, Eduard Mariño, Rosa Monteserin, Neus Rams, Emília Sánchez, Joan Serra.

Avaluació fàrmaco-econòmica: Lourdes Girona i Brumós

Secretària tècnica: Adela Perisé i Piquer

CedimCat. Coordinador: Josep Monrde i Junyent

Composició i impressió: Ampans - Dip. Legal B. 16.177-87

ISSN 0213-7801

El Butlletí d'Informació Terapèutica és membre de la INTERNATIONAL SOCIETY OF DRUG BULLETINS

Per a la reproducció total o parcial d'aquesta publicació, cal fer-ne la sol·licitud a la **Secretaria Tècnica de la Comissió d'Informació Terapèutica, Subdirecció General de Farmàcia i Productes Sanitaris**, Gran Via de les Corts Catalanes, 587, 08007 Barcelona.

Es poden consultar tots els números publicats des de l'any 1999 a:

<http://www.gencat.net/salut/depsan/units/sanitat/html/ca/publicacions/spbit.htm>