

## MEDICAMENTS AMB VITAMINA D: PER A QUI I PER QUÈ?

### Daniel Prieto-Alhambra

Metge especialista en medicina familiar i comunitària  
ABS Passeig de Sant Joan, Institut Català de la Salut  
– IDIAP Jordi Gol. URFOA, IMIM, Parc de Salut Mar

### Resum

Les recomanacions actuals en relació amb les persones a qui cal determinar les concentracions plasmàtiques de vitamina D (25-hidroxi-VD), a qui cal tractar i fins a quina concentració òptima, varien segons les guies consultades. Els beneficis de la suplementació en la prevenció del raquitisme i en la salut òssia són evidents, i s'han definit sobre la base de metanàlisis d'assajos clínics, però també hi ha algunes dades més controvertides, provinents sobretot d'estudis observacionals, en relació amb els possibles beneficis d'aquest tractament en diferents variables no esquelètiques (infeccions, malaltia cardiovascular, càncer i mortalitat global), tot i que una revisió sistemàtica Cochrane publicada recentment mostra una reducció moderada del 3% en mortalitat global amb la suplementació en certes poblacions. L'Institut de Medicina dels Estats Units va publicar recentment unes recomanacions respecte d'això, que es poden resumir en la frase següent: “una ingesta de 600 IU/dia (d'1 a 70 anys d'edat) a 800 IU/dia (a partir dels 71 anys d'edat) de vitamina D, i una concentració plasmàtica de 25-hidroxi-VD superior a 20 ng/ml, cobreixen els requeriments del 97,5% de la població”. Pel que fa a la prevenció de caigudes i fractures, metanàlisis recents han establert uns llindars més alts, de 25 i 30 ng/ml, respectivament. Hi ha diversos medicaments disponibles al nostre país, però cal conèixer les dosis i el tipus de vitamina D que contenen, a més de les seves indicacions respectives.

**Paraules clau:** Deficiència de vitamina D, raquitisme, osteomalàcia, osteoporosi, fractures

### Introducció

La prevalença de la carència de vitamina D (VD) varia al voltant del món, sobretot a causa d'una alta diversitat en l'exposició solar i els hàbits dietètics de les diverses poblacions. A més, no hi ha consens sobre

les recomanacions i els llindars establerts per diverses societats científiques. Així mateix, la molècula analitzada (les formes més habituals són 25-hidroxi-VD i 1,25-dihidroxi-VD) i la metodologia utilitzada per mesurar-la són fonts de variabilitat difícils de manejar a la pràctica clínica. En l'actualitat, les diverses societats científiques accepten que la concentració plasmàtica de 25-hidroxi-VD que en termes generals resulta òptima per a la salut és de 20 ng/ml o més,<sup>1</sup> i de 30 ng/ml o més per a tot el que té a veure amb la salut òssia: prevenció de l'hiperparatiroidisme, l'osteoporosi, l'osteomalàcia i les fractures per fragilitat.<sup>2</sup>

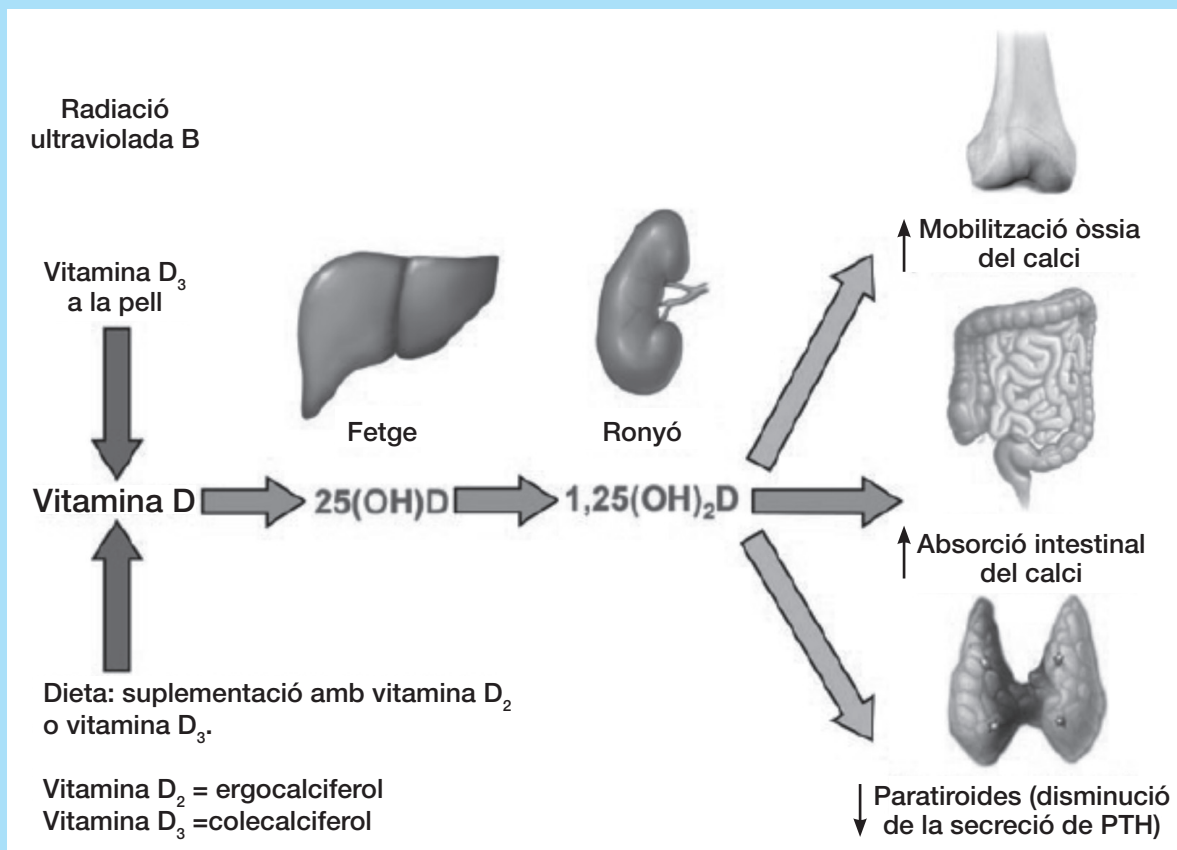
Tot i que habitualment els països del sud d'Europa no han estat considerats de risc pel que fa a la carència de vitamina D, a causa de la irradiació solar a què estan exposats habitualment, les proves disponibles avui dia no donen suport a aquesta hipòtesi: les dades més recents a Espanya suggereixen una prevalença d'hipovitaminosi de VD (definida per una concentració plasmàtica de 25-hidroxi-VD inferior als 25 ng/ml) del 87%, en una mostra aleatòria de la població de més de 64 anys atesa a les consultes d'atenció primària.<sup>3</sup> Els resultats d'estudis realitzats en població adulta jove no són gaire millors: en una mostra de 116 adults joves (amb una mitjana de 26,6 anys) i sans,<sup>4</sup> només el 16,4% superava els 30 ng/ml recomanats per Bischoff-Ferrari i col·laboradors.<sup>2</sup>

### Conseqüències de la carència de vitamina D

La vitamina D se sintetitza a la pell en resposta a l'exposició a radiació ultraviolada (UVB) provinent de la llum del sol o, en menor mesura, també es pot obtenir a partir de la dieta, sobretot a partir de fonts animals com peixos amb alt contingut en greix (per exemple, salmó), rovells d'ou o fetge. A continuació, la VD es transforma en 25-OH-VD al fetge i, en un pas posterior, aquesta es torna a hidroxilar fins a transformar-se en 1,25-OH<sup>2</sup>-VD, que és la forma activa de la VD. Aquesta actua a l'intestí, a la glàndula paratiroide i als ossos, entre d'altres, i té un paper clau en el metabolisme del calci (vegeu la figura 1).

Les dades més sòlides sobre les conseqüències de la hipovitaminosi D se centren en el metaboli-

**Figura 1. Metabolisme de la vitamina D**



Extret de Thacher et al.<sup>15</sup>

me ossi. Així, és coneguda l'associació entre la concentració de vitamina D i l'aparició de dues malalties greus (raquitisme i osteomalàcia) i una de més freqüent (osteoporosi i, com a conseqüència, fractures per fragilitat). La carència de VD també s'ha relacionat, a partir de dades epidemiològiques i de cultius cel·lulars, amb una possible implicació en la gènesi de diversos tipus de càncer (especialment de còlon,<sup>5</sup> mama<sup>6</sup> i pròstata<sup>7</sup>), en l'aparició de malaltia cardiovascular<sup>8,9</sup> i en la regulació de la immunitat.<sup>10,11</sup> Tot i així, fins que no hi hagi dades més sòlides que indiquin causalitat (assajos clínics aleatoritzats o altres dissenys experimentals), cal mantenir-hi una conducta expectant.

El raquitisme per carència de vitamina D és una malaltia relativament fàcil de diagnosticar amb una radiografia simple, per la presència de plaques de creixement distintives, especialment al canell, el fèmur distal i la tibia proximal o el genoll,<sup>12</sup> i una concentració de 25-hidroxi-VD en general per sota dels 10,0-12,5 ng/ml.<sup>13</sup> Els pacients típicament afectats per aquest tipus de raquitisme solen ser nens d'entre 6 i 24 mesos d'edat, alimentats actualment o anteriorment amb lactància materna, i exposats a escassa radiació solar, ja sigui per motius culturals, religiosos o geogràfics.<sup>14</sup>

L'associació de la carència de vitamina D amb l'hiperparatiroidisme, l'osteoporosi i, a llarg termini, l'osteomalàcia, la hipotrofia muscular, les caigudes i les fractures s'ha representat en la figura 1.

### Medicaments disponibles al nostre país

A part dels suplementos alimentaris i polivitaminics amb vitamina D, en la taula 1 es mostren els medicaments amb vitamina D disponibles al nostre país. Segons la fitxa tècnica, els suplementos amb una dosi alta de colecalciferol i calcifediol estan indicats per al raquitisme, l'osteomalàcia i altres malalties. De manera similar, els compostos amb calcitriol injectables s'utilitzen per tractar la hipocalcèmia, i els orals principalment per a l'osteodistrofia renal amb insuficiència renal crònica avançada i per a l'hipoparatiroidisme. La resta de medicaments amb vitamina D aquí esmentats (<900 UI/dia) tenen, segons la fitxa tècnica, les indicacions següents:

- prevenció i tractament d'estats amb carència de calci i VD, especialment en ancians; i
- suplementació de VD i calci com a complement del tractament específic de l'osteoporosi en pacients amb carència o amb alt risc de carència de calci i VD.

### Recomanacions i evidències d'ús

El cribratge poblacional de la carència de vitamina D no es recomana en l'actualitat, si bé es recomana la mesura en pacients amb simptomatologia compatible amb raquitisme (vegeu l'apartat «Conseqüències de la carència de vitamina D») o osteomalàcia (dolor ossi; concentració alta de fosfatasa alcalina o PTH;

**Taula 1. Medicaments que contenen vitamina D disponibles al nostre país**

Nom del medicament	Principi actiu (vitamina D)	Dosi per envàs	Combinació
Vitamina D3 Kern Pharma Solució	<b>Colecalciferol</b>	20.000 UI	-
Natecal D, Bonesil D, Calcial D, Calcio D ISDIN, Carbocal D, Cimascal D Forte, Decaltrex Flas, Disnal, Reliveran, Carbonato Càlcico/ Colecalciferol EFG, Veriscal D		400 UI	Calci carbonat 1.500 mg
Calcio D Arkomedica, Carbocal D sabor naranja, IDEOS masticable, Mastical D limón / naranja, Ostine masticable		800 / 880 UI	Diferents sals de calci en dosis diferents (vegeu-ne les fitxes tècniques)
Calcio/Vitamina D3 Recordati susp. oral, CalcUlm Sandoz D, Calodis efervescente, IDEOS Unidia, Mastical D masticable / Unidia, Osteovit susp. oral, Kalcipos D		2.800 / 5.600 UI	Àcid alendrònic (bisfosfonat oral)
Adroavance, Fosavance			
Hidroferol solució oral	<b>25-hidroxi-colecalciferol (calcifediol)</b>	0,266 mg (10,640 UI)	-
Hidroferol gotes		0,1 mg (4.000 UI)/ml	
Hidroferol Choque		3,0 mg (120.000 UI)	
Calcijex, Calcitriol GENKERN EFG, Calcitriol KERN PHARMA EFG (ús hospitalari)	<b>Dihidroxi-colecalciferol (calcitriol)</b>	1-2 µg/ml	-
Rocaltrol Roche		0,25-0,50 µg	

Extret de Bot Plus Web. S'hi han exclòs els complexos multivitamínics i els preparats de suplementos alimentaris.

o concentració baixa de calci o fòsfor), en els quals la determinació de 25-hidroxi-VD plasmàtica serveix per confirmar-ne la carència.<sup>15</sup> Algunes guies i revisions recomanen també la mesura de la concentració de 25-hidroxi-VD en pacients amb alt risc de carència:<sup>16</sup> ingesta baixa (dieta inadequada, malnutrició o exposició solar limitada), malabsorció intestinal, hepatopatia greu, ús de medicacions antiepilèptiques, insuficiència renal, síndrome nefròtica, edat avançada o diagnòstic d'osteoporosi. A més, aquesta mesura també pot ser útil en alguns pacients amb alt risc de caigudes o fractures.

De la mateixa manera, el llinar òptim de concentració plasmàtica de 25-hidroxi-D al qual cal arribar, a més de la dosi requerida i els beneficis de la suplementació, varien en els diferents estudis publicats. Recentment, l'Institut de Medicina (IOM) dels Estats Units ha publicat unes recomanacions respecte d'això. Segons l'IOM, una ingesta diària total de 600 UI en edats d'1 a 70 anys, i de 800 UI/dia a partir dels 71 anys, que corresponen a un llinar sèric de 20 ng/ml de 25-hidroxi-VD, cobreix les necessitats d'almenys el 97,5% de la població.<sup>1</sup> En la taula 2 es mostren les dosis recomanades per l'IOM i les dosis per sobre de les quals, segons aquest informe, poden aparèixer efectes indesitjables.

En canvi, altres autors, basant-se en dades d'assajos clínics i metanàlisis per al manteniment d'una bona salut òssia, han mostrat que el suplement de 400 UI/dia pot reduir el risc de fractures no vertebrals fins a un 14% i les de maluc fins a un 9%, però que

amb dosis més altes s'assoleixen reduccions de fins al 20% de les fractures no vertebrals i el 18% de les de maluc.<sup>2</sup> Encara més, una metanàlisi publicada el 2009 al *British Medical Journal* mostrava que la suplementació amb 700-1000 UI/dia (fins a assolir una concentració superior als 24 ng/ml) en la població de 65 anys o més, és més eficaç a l'hora de reduir el risc de caigudes que els suplementos amb dosis més baixes (200-600 UI/dia).<sup>17</sup>

Finalment, una revisió sistemàtica recent de la col·laboració Cochrane, que incloïa dades de 50 assajos clínics aleatoritzats i més de 94.000 participants, mostrava una reducció modesta de la mortalitat global (RR = 0,97) amb el tractament amb vitamina D.<sup>18</sup> En termes de seguretat, aquesta mateixa revisió mostrava un increment del risc de nefrolitiasi amb l'ús combinat de vitamina D<sub>3</sub> i suplementos de calci.

En cas que es detecti una carència de vitamina D i es requereixi la suplementació amb vitamina D, diverses publicacions recomanen un tractament basat en les concentracions basals, tot i que aquestes recomanacions no es fonamenten en assajos clínics. Així, en la població general i en els casos de carència greu (<10 ng/ml) s'optaria per aplicar una dosi de càrrega de 50.000 UI setmanals, per via oral, durant 2-3 mesos, fins a arribar a la concentració òptima esperada.<sup>16</sup> Posteriorment, en cas que es consideri necessari i assumint que no hi ha canvis d'ingesta ni d'estil de vida i que, per tant, persisteix el risc de carència en el futur, es pot passar a administrar dosis de manteniment de 800 a

**Taula 2. Dosis, llinars i dosis màximes a partir de les quals apareixen efectes secundaris**

Edat / condició	Ingesta diària recomanada (UI/dia)	Llinar equivalent (ng/ml)	Ingesta diària màxima
0-6 mesos	400	20	1.000
6-12 mesos	400	20	1.500
1-3 anys	600	20	2.500
4-8 anys	600	20	3.000
9-70 anys	600	20	4.000
≥71 anys	800	20	
Dona embarassada o lactant	600	20	4.000

Extret de l'IOM Report<sup>1</sup>

2.000 UI al dia, que es mantindran durant el temps necessari segons els estils d'alimentació i de vida del pacient.<sup>19</sup> Per a les carències més lleus (concentració entre 10 i 20-25 ng/ml) s'optaria per una dosi de càrrega a intervals més llargs o durant un període més breu. En tot cas, si es determina la concentració de 25-OH-VD durant el tractament, es recomana no sobrepassar els 100 ng/ml per tal de prevenir intoxicacions, tot i que el llindar superior a partir del qual es produeixen intoxicacions més freqüentment se situa al voltant dels 150 ng/ml.<sup>20</sup>

Pel que fa a l'ús d'una o altra forma de suplement orals de vitamina D, dosis semblants de colecalciferol i calcifediol aconseguixen incrementar de manera similar la concentració plasmàtica de 25-hidroxi-VD<sup>21</sup> i, per tant, tot i que no s'han comparat en assajos clínics, se n'espera una eficàcia similar.

### Prevenió del raquitisme en l'edat pediàtrica

L'Acadèmia Americana de Pediatria va publicar l'any 2008 un document en què recomanava una ingesta diària de vitamina D de 400 UI en nens i adolescents.<sup>22</sup> D'acord amb això, defensava que els nens i adolescents amb una ingesta inferior a un litre de llet enriquida amb vitamina D al dia requereixen suplementació amb medicaments amb VD. Segons aquest document, els grups d'especial importància que cal suplementar per prevenir el raquitisme són els infants alimentats exclusivament amb lactància materna o amb menys d'un litre de llet en pols (enriquida amb VD), els quals haurien de rebre 400 UI/dia de suplement de VD; i els nens i adolescents amb un consum inferior a un litre de llet (enriquida amb VD) al dia, els quals també haurien de rebre 400 UI/dia de suplement de VD. Al nostre país no hi ha guies similars per als nens i adolescents no lactants, però l'Associació Espanyola de Pediatria, en el seu protocol de nutrició publicat el 2010, va confirmar la recomanació de la suplementació amb VD dels nens amb lactància materna exclusiva.<sup>23</sup> Segons aquest protocol, la dosi requerida és de 300 UI/dia per als

lactants de menys de 6 mesos i de 400 UI/dia per als infants de 6 mesos a 1 any d'edat.

La suplementació amb VD per al tractament del raquitisme establert no es cobreix en aquest document.

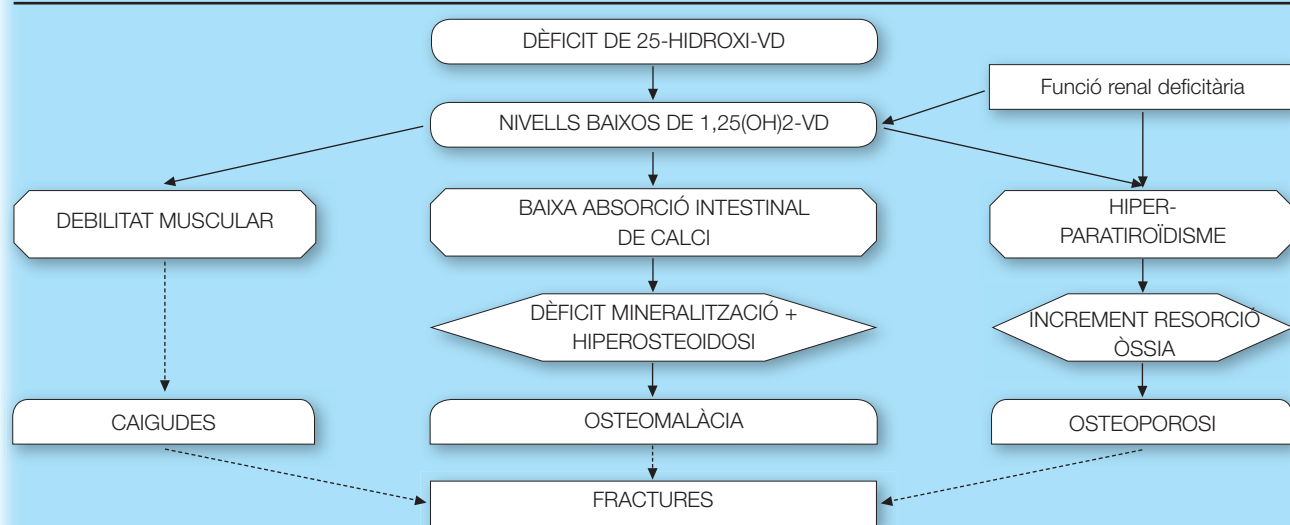
### Toxicitat per hipervitaminosi D

La intoxicació per VD no s'ha de diagnosticar solament per la presència d'una concentració alta de 25-OH-VD, sinó per l'aparició d'una síndrome característica que consta d'hipervitaminosi D (concentració sèrica de 25-OH-VD superior a 150 ng/ml), hipercalcèmia i, en la majoria dels casos, hiperfosfatèmia i hipercalciúria. Com a símptomes guia, els pacients amb intoxicació per VD poden presentar signes d'hipercalcèmia (náusea, deshidratació i restrenyiment) i hipercalciúria (poliúria i càlculs urinaris).<sup>16</sup> Cal remarcar que la intoxicació per VD és extremadament inusual i que pot aparèixer després d'ingerir dosis molt altes de VD durant períodes perllongats, o amb la ingesta concomitant de dosis molt altes de calci. En tot cas, si es detecta, la intoxicació per VD és una emergència mèdica i requereix atenció hospitalària urgent.

### Conclusions

La carència de VD és prevalent a la nostra població i es detecta en el moment de l'aparició d'una clínica compatible (raquitisme, osteomalàcia) o amb la determinació plasmàtica de 25-OH-VD. Tot i que no es recomana el cribatge poblacional, la mesura d'aquesta concentració és útil en pacients d'alt risc de carència de VD, sigui per ingesta (malnutrició, malabsorció i ancians) o producció (exposició solar limitada, hepatopatia o insuficiència renal) baixes, o bé en casos de diagnòstic en els quals la hipovitaminosi de VD pot ser un factor causal (osteoporosi, caigudes i fractures per fragilitat). En cas que es detecti la carència de VD, al nostre entorn hi ha diversos medicaments disponibles per tractar-la, i l'estratègia habitual consisteix a administrar dosis inicials de càrrega altes (50.000 UI setmanals per via oral, durant 2-3 mesos)

**Figura 2. Vies fisiopatològiques de la carència de vitamina D a l'osteoporosi, l'osteomalàcia, les caigudes i les fractures**



Modificat a partir de Lips et al.<sup>24</sup>


seguides d'una dosi de manteniment al voltant de les 800 UI/dia.

*L'autor declara que no té cap conflicte d'interès que pugui influir en les valoracions objectives i científiques del contingut d'aquesta publicació.*

## Bibliografia

1. Ross AC, Manson JE, Abrams SA, Aloia JF, Brannon PM, Clinton SK et al. The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D from the Institute of Medicine: what clinicians need to know. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96(1):53-8.
2. Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Wong JB, Stuck AE, Staehelin HB, Orav EJ et al. Prevention of nonvertebral fractures with oral vitamin D and dose dependency: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2009;169(6):551-61.
3. Vaquero M, Bare M, Anton E, Andreu E, Moya A, Sampere R et al. [Hypovitaminosis D associated to low sun exposure in the population over 64 years old]. *Med Clin (Barc)* 2007;129(8):287-91.
4. Calatayud M, Jodar E, Sanchez R, Guadalix S, Hawkins F. [Prevalence of deficient and insufficient vitamin D levels in a young healthy population]. *Endocrinol Nutr* 2009;56(4):164-9.
5. Yin L, Grandi N, Raum E, Haug U, Arndt V, Brenner H. Meta-analysis: longitudinal studies of serum vitamin D and colorectal cancer risk. *Aliment Pharmacol Ther* 2009;30(2):113-25.
6. Chen P, Hu P, Xie D, Qin Y, Wang F, Wang H. Meta-analysis of vitamin D, calcium and the prevention of breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2010;121(2):469-77.
7. Gandini S, Boniol M, Haukka J, Byrnes G, Cox B, Sneyd MJ et al. Meta-analysis of observational studies of serum 25-hydroxyvitamin D levels and colorectal, breast and prostate cancer and colorectal adenoma. *Int J Cancer* 2011;128(6):1414-24.
8. Martins D, Wolf M, Pan D, Zadshir A, Tareen N, Thadhani R et al. Prevalence of cardiovascular risk factors and the serum levels of 25-hydroxyvitamin D in the United States: data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arch Intern Med* 2007;167(11):1159-65.

9. Ginde AA, Scragg R, Schwartz RS, Camargo CA, Jr. Prospective study of serum 25-hydroxyvitamin D level, cardiovascular disease mortality, and all-cause mortality in older U.S. adults. *J Am Geriatr Soc* 2009;57(9):1595-603.
10. Liu PT, Stenger S, Li H, Wenzel L, Tan BH, Krutzik SR et al. Toll-like receptor triggering of a vitamin D-mediated human antimicrobial response. *Science* 2006;311(5768):1770-3.
11. Nnoaham KE, Clarke A. Low serum vitamin D levels and tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Int J Epidemiol* 2008;37(1):113-9.
12. Hunter GJ, Schneidau A, Hunter JV, Chapman M. Rickets in adolescence. *Clin Radiol* 1984;35(5):419-21.
13. Pettifor JM, Prentice A. The role of vitamin D in paediatric bone health. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2011;25(4):573-84.
14. Pettifor JM. Nutritional rickets: deficiency of vitamin D, calcium, or both? *Am J Clin Nutr* 2004;80(suppl. 6):1725S-9S.
15. Thacher TD, Clarke BL. Vitamin D insufficiency. *Mayo Clin Proc* 2011;86(1):50-60.
16. Kennel KA, Drake MT, Hurley DL. Vitamin D deficiency in adults: when to test and how to treat. *Mayo Clin Proc* 2010;85(8):752-7; quiz 57-8.
17. Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Staehelin HB, Orav JE, Stuck AE, Theiler R et al. Fall prevention with supplemental and active forms of vitamin D: a meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2009;339:b3692.
18. Bjelakovic G, Gluud LL, Nikolova D, Whitfield K, Wetterslev J, Simonetti RG et al. Vitamin D supplementation for prevention of mortality in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2011(7):CD007470.
19. Heaney RP. The Vitamin D requirement in health and disease. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2005;97(1-2):13-9.
20. Jones G. Pharmacokinetics of vitamin D toxicity. *Am J Clin Nutr* 2008;88(2):582S-86S.
21. Holick MF, Biancuzzo RM, Chen TC, Klein EK, Young A, Bibuld D et al. Vitamin D2 is as effective as vitamin D3 in maintaining circulating concentrations of 25-hydroxyvitamin D. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93(3):677-81.
22. Wagner CL, Greer FR. Prevention of rickets and vitamin D deficiency in infants, children, and adolescents. *Pediatrics* 2008;122(5):1142-52.
23. Lázaro Almarza A, Martín Martínez B. Protocolos diagnóstico-terapéuticos de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica SEGHNP-AEP: Asociación Española de Pediatría (AEP), 2010:290.
24. Lips P, van Schoor NM. The effect of vitamin D on bone and osteoporosis. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2011;25(4):585-91.



## CedimCat

Centre d'informació de medicaments de Catalunya

Feu la vostra subscripció al BIT en format electrònic  
<http://www.cedimcat.info/html/ca/cedimcat/doc11017.html>

- **CIM virtual.** Servei "on line" de consultes sobre medicaments per a professionals
- **Cercador de medicaments** amb més de 7.500 medicaments, i eina per a construir un pla de medicació personalitzat per al pacient

Data de redacció: **Setembre 2011**

En el proper número: **Tractament farmacològic amb hormona de creixement**

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

**Director:** Carles Constante i Beitia. **Coordinadora general:** Neus Rams i Pla.

**Coordinador editorial:** Xavier Bonafont i Pujol

**Comitè científic:** Maite Alay, Rafael Albertí, Xavier Bonafont, Jordi Camarasa, Isabel Castro, Joan Costa, Laura Diego, Begoña Eguileor, Anna Feliu, M<sup>a</sup> José Gaspar, Rosa Madríguez, Eduardo Mariño, Carlos Martín, Pilar López, Neus Rams, Berta Sunyer, Amelia Troncoso.

**Secretària tècnica:** Adela Perisé i Piquer

**CedimCat. Coordinador:** Josep Monterde i Junyent

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

ISSN 0213-7801

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.cat/salut/depsalut/html/ca/dir2250/spbit.htm>

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

