



## TRACTAMENT DE LA SIMPTOMATOLOGIA MENOPÀUSICA

**Anna López Andrés**

**Joan Costa i Pagès**

Servei de Farmacologia Clínica

Hospital Universitari Germans Trias i Pujol (Badalona)

### Resum

Durant la menopausa a les dones els poden afectar una multiplicitat de símptomes entre els quals destaquen els vasomotors i els vaginals, i els trastorns del son i l'osteoporosi. Els riscos estimats en estudis recents sobre el tractament hormonal substitutiu (THS) fan que calgui analitzar les alternatives existents i que es protocol·litzi l'ús de totes aquestes opcions, des de la perspectiva més raonada de la relació benefici/risc. Cal valorar la gravetat dels símptomes, utilitzar mesures alternatives, si es pot, i, si no, atesa la seva eficàcia, utilitzar la teràpia hormonal en la dosi més baixa eficaç i durant el període més breu necessari, amb la supervisió de la pacient.

**Mots clau: Menopausa, tractament hormonal substitutiu, osteoporosi, fogots, sufocacions, fitoestrògens, estrògens, progestàgens**

### Introducció

Durant la menopausa a les dones els afecten una multiplicitat de símptomes que inclouen els vasomotors, els vaginals, la incontinència urinària,

les dificultats per dormir, les alteracions sexuals, la depressió, l'ansietat, els trastorns de l'humor, la pèrdua de memòria, la fatiga, la cefalea, els dolors articulars i l'augment de pes. Tot i així, en els estudis longitudinals duts a terme, després d'ajustar les dades per edat i altres factors de confusió, tan sols els símptomes vasomotors i els vaginals, i les alteracions del son s'associen de forma consistent amb el període menopàusic<sup>1</sup>.

Durant els darrers anys, molts metges i pacients han revisat les seves opinions sobre el THS per a la simptomatologia menopàusica i un nombre substancial n'han suspès el seu ús a causa de la preocupació sobre la seva seguretat. En aquest butlletí abordarem els aspectes terapèutics d'aquesta simptomatologia i analitzarem les alternatives existents a la THS.

### Símptomes vasomotors

Els fogots o sufocacions (sensació de calor a la cara, el coll o el pit) són la manifestació més característica de la menopausa. Quasi el 80% de les dones en aquest període en tenen i un 20% d'aquestes les consideren intolerables<sup>2</sup>. Difereixen, en gravetat i freqüència, durant el dia i la nit, i poden anar acompanyades de sudoració, taquicàrdia, palpitations, ansietat, irritabilitat i fins i tot pànic. La mitjana de durada sol ser de 4 minuts, si bé, el rang de durada pot anar des de breus segons fins a 10 minuts<sup>3</sup>. Els episodis de sudoració nocturna poden acompanyar els fogots o aparèixer de forma independent.

Les sufocacions són transitòries i la situació millora en pocs mesos en un 30-50% de les afectades i es resolen en un 85-90% de dones en un període de 4-5 anys<sup>4</sup>. Per raons que es desconeixen aproximadament un 10-15% de dones segueixen tenint fogots anys després de la menopausa.

### Estrògens i progestàgens

Els tractaments basats en estrògens s'han utilitzat durant diverses dècades i amb el seu ús s'ha descrit una disminució dels fogots en un 90% de casos<sup>5</sup>. Cal donar-los com a agents únics en dones histerectomitzades, però cal prescriure'ls amb un progestagen cíclic en dones amb úter present. Els estrògens milloren la densitat mineral òssia i la sequedat vaginal, i possiblement l'humor i els trastorns del son. La progesterona és també molt eficaç en la reducció de les sufocacions en un 80% de les usuàries<sup>6</sup>. Si bé els estrògens són la millor terapèutica per als fogots, estudis recents com el *Women's Health Initiative (WHI)* i el *Million Women Study* han suggerit que els estrògens a llarg termini s'associen amb un risc augmentat de malaltia cardíaca, malaltia tromboembòlica i accident vascular cerebral, càncer de mama<sup>7,8</sup> i càncer d'ovari<sup>9</sup>. La progesterona com a fàrmac únic donada a llarg termini pot augmentar el risc de càncer de mama<sup>10</sup>. Davant d'aquest panorama s'han buscat alternatives no hormonals. Diferents estudis han comparat l'eficàcia d'aquestes alternatives amb placebo.

### Tractaments alternatius

Tot i que els resultats difereixen entre els diferents estudis, no hi ha evidències sobre els avantatges de l'acupuntura, el ioga, les herbes xineses, Dong Quai (*Angelica sinensis*), que també es coneix com angèlica xina, oli d'enotera (*Oenothera biennis*), ginseng, kava, que s'obté a partir de les arrels dessecades de l'arbust *Piper methysticum*, ni tampoc per l'extret del trèvol vermell<sup>11</sup>. Un assaig clínic amb vitamina E va mostrar efectes estadísticament significatius, però el benefici va ser tan sols la disminució d'un fogot per

dia en comparació amb el placebo<sup>12</sup>. En el nostre entorn, i amb motiu de les preocupacions de les autoritats reguladores europees per la possible associació de l'ús de l'extret de la planta *Cimicifugae racemosae rhizoma* amb lesions hepàtiques agudes, es va emetre una nota informativa de l'Agència del Medicament demanant prudència en seu l'ús<sup>13</sup>.

Molts assaigs han avaluat la soja en la dieta i diverses preparacions de fitoestrògens. Els fitoestrògens tenen efectes similars als dels estrògens a causa de la seva unió preferencial al receptor estrogènic  $\beta$ . Malgrat que alguns d'aquests estudis han assenyalat beneficis, el pes de l'evidència, especialment d'assaigs de bona qualitat amb comparances cegades, suggereixen que la soja no és eficaç en el tractament dels fogots (taula 1)<sup>14,15</sup>. L'efecte dels fitoestrògens en l'endometri i la mama és incert.

Les recomanacions a les dones amb símptomes menopàusics d'assolir un índex de massa corporal normal, l'abandonament de l'hàbit tabàquic i el manteniment d'un règim d'exercici regular són raonables des de la perspectiva de que aquests canvis han de poder beneficiar la seva salut a llarg termini. Les dones que puguin identificar els desencadenants dels fogots, per exemple l'alcohol, les begudes calentes o els menjars especiats cal que evitin aquestes situacions particulars, tot i que val a dir que són poques les dones que reconeixen aquestes circumstàncies.

### Agents actius a nivell central

La **clonidina** s'associa amb una millora modesta dels símptomes en dependència de la durada del tractament (taula 1)<sup>15</sup>. Atesa la seva modesta activitat i els efectes adversos freqüents es desaconsella l'ús de la clonidina.

Una revisió de set assaigs clínics que inclouen **inhibidors selectius de la recaptació de serotonina (ISRS)** i **inhibidors de la recaptació de serotonina-noradrenalina (ISRSN)** com la paroxetina, el citalopram i la venlafaxina va mostrar

**Taula 1. Resultats dels tractaments hormonals i no hormonals inclosos en metanàlisis recents<sup>5,15,23</sup>**

| Tractament  | Nombre d'estudis en la metanàlisi | Durada del tractament               | Diferència mitjana en el nombre de fogots diaris*                   |
|---|-----------------------------------|-------------------------------------|---|
| 17- $\beta$ estradiol oral i progestagen            | 5                                 | 12-24 setmanes                      | -16,8 (-23,4; -10,2)§   |
| 17- estradiol transdèrmic                           | 6                                 | 11-12 setmanes                      | -22,4 (-35,9; 10,4)§  |
| Isoflavones de la soja                              | 11                                | 4-6 setmanes<br>6 mesos<br>12 mesos | -1,15 (-2,33; 0,03)<br>-0,97 (-1,82; -0,12)<br>-1,22 (-2,02; -0,42) |
| Clonidina   | 10                                | 4 setmanes<br>8 setmanes            | -0,95 (-1,44; -0,47)<br>-1,63 (-2,76; -0,05)                        |
| ISRS i ISRSN (paroxetina, citalopram i venlafaxina) | 6                                 | 12 setmanes a 12 mesos              | -1,13 (-1,70; -0,57)  |
| Gabapentina   | 2                                 | 8-12 setmanes                       | -2,05 (-2,80; -1,30)  |

\*Comparat amb el control. §: Per setmana. ISRS: Inhibidors selectius de la recaptació de serotonina. ISRSN: Inhibidors selectius de la recaptació de serotonina i nordarenalina.

**Taula 2. Adaptació de les recomanacions de l'American College of Obstetricians and Gynecologists i de la North American Menopause Society<sup>23</sup>**

| Dones amb queixes de fogots molestos: valorar la gravetat dels símptomes*   |  |
|---|--|
| Lleus   | Moderats/greus   |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Canvis en l'estil de vida +/- prescripció de soja en la dieta o de vitamina E.</li> <li>-L'evidència d'assaigs clínics per donar suport l'eficàcia d'aquestes opcions és dèbil però pot ser una alternativa a la teràpia hormonal en aquelles dones que expressin la seva preferència un cop explicada la manca d'evidència i el desconeixement del seu efecte a llarg termini sobre l'endometri i la mama.</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Els estrògens sistèmics o estrogen + progestagen són els medicaments de referència per a dones sense contraindicacions</li> <li>-Cal explicitar el risc associat als estrògens quan s'efectuï el consell a dones sobre el tractament disponible per als símptomes vasomotors i als trastorns del son associats a la menopausa</li> <li>-Cal prescriure la dosi eficaç més baixa d'estrogen durant el temps més breu possible</li> <li>• Els contraceptius orals són l'opció per a les dones en la perimenopausa, especialment per a aquelles que també desitgen contracepció</li> <li>• Les opcions per a les dones preocupades pels tractaments amb estrògens són: modificacions de l'estil de vida amb l'addició o no d'ISRS o ISRSN, si la simptomatologia és molt important i repercuteix en la malaltia depressiva de la pacient.</li> <li>• Els progestàgens poden ser tinguts en compte sols, però en dones amb història de càncer de mama, la seva seguretat a llarg termini és desconeguda.</li> </ul> |
| Valoració continuada  | Valoració continuada   |
| Avaluació periòdica de la necessitat del tractament, ja que en la majoria de dones els símptomes vasomotors relacionats amb la menopausa es resoldran espontàniament al llarg del temps.  | L'ús d'estrògens sols o estrògens + progestàgens per a l'alleujament dels fogots i de la sudoració nocturna cal que sigui avaluat anualment.   |

\* Lleus: sensació de calor que quasi és imperceptible.

\* Moderats: fogots molt aparents i una mica de sudoració.

\* Greus: sensació intensa de calor amb sudoració.

una reducció també modesta en la diferència mitjana de fogots comparat amb placebo. (taula 1)<sup>5</sup>. A més d'incloure diferents preparats, l'estudi diferia en la durada dels diferents tractaments i incloïa dones amb i sense càncer de mama que podien estar o no prenent antiestrògens. Els ISRS i els ISRSN poden associar-se amb nàusees, disminució de la gana, boca seca, somnolència i cal aturar-los amb precaució per prevenir la síndrome de retirada.

La **gabapentina**, que es va mostrar més eficaç que els anteriors tractaments s'associa amb sensació d'instabilitat, sensació vertiginosa, disminució de l'albumina sèrica i edemes perifèrics<sup>15</sup>.

Els agents amb acció central tals com els ISRS, els ISRSN i la gabapentina s'associen amb una reducció modesta del nombre de fogots diaris, amb una relació benefici risc més aviat desfavorable. Val a dir, a més, que aquests fàrmacs no tenen aquesta indicació explícitament acceptada en el nostre àmbit.

### Recomanacions

Malgrat les evidències aportades fins ara i les contradiccions de les troballes dels diferents estudis,

l'American College of Obstetricians and Gynecologists i la North American Menopause Society han establert les recomanacions que es poden veure adaptades a la taula 2. Cal recalcar que s'han d'evitar els estrògens en dones que presenten història o tenen un risc elevat de malaltia cardiovascular, càncer de mama, càncer d'úter o esdeveniments tromboembòlics venosos i en aquelles amb malaltia hepàtica activa. Segons els estudis de casos i controls s'ha pogut constatar que els estrògens transdèrmics (amb un metabolisme de primer pas disminuït) tenen pocs efectes sobre els factors hemostàtics i, per tant, aquests s'han associat amb un menor risc d'esdeveniments tromboembòlics venososen comparació amb el dels estrògens orals<sup>16</sup>. Tot i així, no s'han portat a terme estudis a llarg termini per verificar la seguretat de l'administració transdèrmica d'estrògens<sup>1</sup>.

### Símptomes vaginals

Els símptomes vaginals inclouen sequedat, incomoditat, pruja i disparèunia. Són notificats per un 30% de dones durant el període inicial de la

postmenopausa i en un 47% de les pacients durant el període tardà d'aquesta<sup>1</sup>. Els símptomes urològics que inclouen la urgència i l'augment de la freqüència urinària, la disúria i la incontinència no es correlacionen d'una forma clara amb la menopausa<sup>1</sup>. A diferència dels fogots els símptomes vaginals persisteixen o empitjoren amb l'edat.

Per a aquesta simptomatologia, els estrògens vaginals d'administració tòpica són molt efectius i donen una resposta efectiva en un 80-100% de les dones tractades<sup>1</sup>. Les preparacions vaginals es prefereixen a l'administració sistèmica ja que són igual o més efectives i també perquè l'augment dels nivells plasmàtics d'estrògens és mínim. Utilitzats en la dosi i freqüència recomanades no és necessària l'addició de progestàgens per a la protecció uterina. Els fitoestrògens no són efectius per al tractament dels símptomes vaginals<sup>1</sup>.

## Alteracions sexuals

No hi ha dades sobre la seguretat a llarg termini del tractament concomitant amb testosterona transdèrmica i estrògens en dones tractades per trastorns de desig sexual hipoactiu després d'haver estat ooforectomitzades bilateralment i histerectomitzades (menopausa quirúrgica). L'ús fora d'indicació (*off-label uses*) dels preparats recentment comercialitzats pot portar al fet que a moltes dones amb menopausa natural se'ls prescriu un suplement de testosterona abans de disposar de dades de seguretat i eficàcia que en justifiquin aquest ús. La manca de correlació entre la funció sexual i el nivell sèric d'andrògens en la dona no deixa entreveure la necessitat d'aquesta suplementació<sup>17</sup>.

## Osteoporosi

El paper de la THS en la prevenció i tractament de l'osteoporosi és controvertit després de la publicació de l'estudi *Women's Health Initiative* de teràpia combinada amb estrògens i progestàgens<sup>18</sup> i del seu estudi bessó amb estrogen sol<sup>19</sup>. La població de l'estudi estava composta per dones entre 50 i 79 anys, moltes de les quals presentaven factors de risc cardiovascular. Les dones no es van seleccionar per tenir una densitat mineral òssia baixa, a diferència de molts altres assaigs d'osteoporosi. Tanmateix, ambdós assaigs clínics van demostrar reduccions substancials en les fractures osteoporòtiques subsegüents. Globalment, entre les edats de 50 i 79 anys, l'augment en accidents vasculars cerebrals va ser de 8 per 10.000 persona-anys, malgrat que el risc absolut d'accidents va ser baix a l'edat que comprèn la dècada dels 50 i va augmentar amb

l'edat. Es va veure un risc augmentat d'esdeveniments cardiovasculars amb la teràpia hormonal combinada, especialment en aquelles dones que van començar el tractament amb més de 70 anys. Recentment, un treball referit a una cohort del WHI Coronary-Artery Calcium Study (WHI-CACS) dona suport a la hipòtesi que els estrògens poden reduir el risc cardiovascular en dones de 50 a 59 anys<sup>20</sup>.

A l'estudi amb tractament hormonal combinat hi va haver un augment en el càncer de mama en 5 anys de 8 per 10.000 persona-anys. Aquest augment es va igualar per una reducció similar en altres càncers i no hi va haver canvis en les taxes globals de càncer o mortalitat<sup>18</sup>. L'estudi amb estrogen sol es va aturar després de 6,8 anys a causa d'esdeveniments d'accidents vasculars cerebrals, però aleshores mostrava una reducció en la incidència de càncer de mama de 7 per 10.000 persona-anys ( $p = 0,06$ )<sup>19</sup>. Aquestes dades suggereixen un perfil de risc diferent per al tractament combinat en front del tractament no combinat i per a les dones més grans en front de les més joves. A partir d'aquests resultats es pot concloure que, en dones amb osteoporosi i factors de risc cardiovascular, cal evitar el tractament hormonal a favor d'un tractament amb agents antiresortius (per exemple bisfosfonats). El tractament hormonal resta com una opció inicial tan sols per a ús a curt termini al voltant de la menopausa en dones simptomàtiques amb un risc elevat de fractures.

Encara que molts estudis han investigat l'efecte de la suplementació amb calci, o calci amb vitamina D, sobre el risc de fractura en l'osteoporosi postmenopàusica, hi ha resultats contradictoris. Una metanàlisi recent<sup>21</sup> amb 63.987 participants (58.785 dones [92%]) dona respostes clares a diverses preguntes que poden ser d'importància pràctica per al maneig diari de l'osteoporosi, malgrat que hi segueix havent certes incerteses<sup>22</sup>. La seva conclusió és que la suplementació amb calci, o calci amb vitamina D, és efectiva en la prevenció de fractures osteoporòtiques. Les dosis mínimes diàries recomanades en aquesta publicació per a la suplementació en persones de 50 anys o més grans són de 1.200 mg de calci i 800 UI de vitamina D. Cal que les dosis úniques no excedeixin els 600 mg de calci elemental.

## Conclusió

Les sufocacions són transitòries i la condició pot millorar fins i tot espontàniament en pocs mesos, però en una petita proporció de dones les molèsties es poden prolongar fins i tot anys. L'evidència d'assaigs clínics per donar suport a l'eficàcia dels fitoestrògens continguts a la soja és dèbil i, es desconeix el seu efecte a llarg termini.

Si bé estudis recents han suggerit que els estrògens a llarg termini s'associen amb un risc augmentat de malaltia cardíaca, malaltia tromboembòlica i accident vascular cerebral, càncer de mama i càncer d'ovari aquests fàrmacs són la millor opció terapèutica per als fogots. En dones amb de sufocacions moderades o greus, si no estan histerectomitzades ni presenten contraindicacions, l'administració d'estrògens més progestàgens, seria la conducta més adequada. En aquest cas cal administrar la dosi eficaç més baixa durant el temps més breu necessari per contrarestar-ne la simptomatologia. Els contraceptius orals representarien una opció per a les dones en la perimenopausa, especialment per a aquelles que també desitgen beneficiar-se del seu efecte contraceptiu. En cas d'instaurar teràpia hormonal cal reavaluar el tractament amb periodicitat. Les recomanacions a les dones amb símptomes menopàusics d'assolir un índex de massa corporal normal, una adequada ingesta de calci i vitamina D, o mantenir la seva suplementació, l'abandonament de l'hàbit tabàquic i l'observació d'un règim d'exercici regular són raonables des de la perspectiva de que l'adquisició d'hàbits de vida saludables han de poder beneficiar la seva salut a llarg termini.

## Bibliografia

- <sup>1</sup> Grady D. Management of menopausal symptoms. *N Engl J Med* 2006; 355: 2338-47.
- <sup>2</sup> WHO. Technical report series: menopause. 1966; 7: 236-42.
- <sup>3</sup> Sturdee DW, Wilson KA, Phipps E, Crocker AD. Physiological aspects of menopausal hot flush. *BMJ* 1978; 2: 79-80.
- <sup>4</sup> Kronenberg F. Hot flashes: epidemiology and physiology. *Ann NY Acad Sci* 1990; 592: 52-86, 123-33.
- <sup>5</sup> Nelson HD. Commonly used types of postmenopausal estrogen for treatment of hot flashes: scientific review. *JAMA* 2004; 291: 1610-20.
- <sup>6</sup> Loprinzi CL, Michalak JC, Quella SK, O'Fallon JR, Hatfield AK, Nelmark RA, et al. Megestrol acetate for the prevention of hot flashes. *N Engl J Med* 1994; 331: 347-52.
- <sup>7</sup> Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288: 321-33.
- <sup>8</sup> Million Women Study Collaborators. Breast cancer and hormone replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet* 2003; 362: 419-27.
- <sup>9</sup> Million Women Study Collaborators. Ovarian cancer and hormone replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet* 2007; 369: 1703-10.
- <sup>10</sup> Fabre A, Fournier A, Mesrine S, Desreux J, Gompel A, Boutron-Ruault MC, Clavel-Chapelon F. Oral progestagens before menopause and breast cancer risk. *Br J Cancer* 2007; 96: 841-44.
- <sup>11</sup> Nedrow A, Miller J, Walker M, Nygren P, Huffman LH, Nelson HD. Complementary and alternative therapies for the management of menopause-related symptoms: a systematic evidence review. *Arch Intern Med* 2006; 166: 1453-65.
- <sup>12</sup> Barton DL, Loprinzi CL, Quella SK, Sloan JA, Veeder MH, Egner JR, et al. Prospective evaluation of vitamin E for hot flashes in breast cancer survivors. *J Clin Oncol* 1998; 16: 495-500.
- <sup>13</sup> Anònim. *Comunicación sobre riesgos de medicamentos para profesionales sanitarios Ref: 2006/06 20 de julio de 2006. Nota informativa: extracto de la raledz de "Cimicifuga racemosa" y lesiones hepáticas.* (<http://www.agemed.es/actividad/alertas/usoHumano/seguridad/cimicifuga.htm> (Consultat: 01.12.2007).
- <sup>14</sup> Hickey M, Davis SR, Sturdee DW. Treatment of menopausal symptoms: what shall we do now? *Lancet* 2005; 366: 409-21.
- <sup>15</sup> Nelson HD, Vesco KK, Haney E, Fu R, Nedrow A, Miller J, et al. Non hormonal therapies for menopausal hot flashes: systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2006; 295: 2057-71.
- <sup>16</sup> Gomes MP, Deitcher SR. Risk of venous thromboembolic disease associated with hormonal contraceptives and hormone replacement therapy: a clinical review. *Arch Intern Med* 2004; 164: 1965-76.
- <sup>17</sup> Basson R. Sexuality in chronic illness: no longer ignored. *Lancet* 2007; 369: 350-2.

<sup>18</sup> Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML, et al. Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. *JAMA* 2002; 288: 321-33.

<sup>19</sup> Anderson GL, Limacher M, Assaf AR, Bassford T, Beresford SA, Black H, et al. Women's Health Initiative Steering Committee. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291: 1701-12.

<sup>20</sup> Manson JE, Allison MA, Rossouw JE, Carr JJ, Langer RD, Hsia J, et al. WHI and WHI-CACS Investigators. Estrogen therapy and coronary-artery calcification. *N Engl J Med* 2007; 356: 2591-602.

<sup>21</sup> Tang BMP, Eslick GD, Nowson C, Smith C, Bensoussan A. Use of calcium or calcium in combination with vitamin D supplementation to prevent fractures and bone loss in people aged 50 years and older: a meta-analysis. *Lancet* 2007; 370: 657-66.

<sup>22</sup> Reginster J-Y. Calcium and vitamin D for osteoporotic fracture risk. *Lancet* 2007; 370: 632-3.

<sup>23</sup> Stearns V. Clinical update: new treatment for hot flashes. *Lancet* 2007; 369: 2062-4.

Data de redacció: **Novembre 2007**

En el proper número: **Novetats terapèutiques 2007 (1)**

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

**Directora:** M<sup>a</sup> Assumpció Benito Vives. **Coordinadora general:** Neus Rams i Pla.

**Coordinador editorial:** Xavier Bonafont i Pujol

**Comitè científic:** Rafael Albertí, Joan Altimiras, Xavier Bonafont, Fina Camós, Arantxa Catalán, Joan Costa, Eduard Diogène, Begoña Eguileor, M<sup>a</sup> José Gaspar, Pilar López, Julio González, Carles Llor, Rosa Madridejos, M<sup>a</sup> Antònia Mangués, Eduard Mariño, Rosa Monteserin, Neus Rams, Cristina Roure, Emília Sánchez, Joan Serra, Francesc Vila.

**Avaluació fàrmaco-econòmica:** Lourdes Girona i Brumós

**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

**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>