



Utilización de opioides en el dolor crónico

Daniel Samper Bernal

Servei d'Anestesiologia. Clínica del Dolor
Hospital Universitari Germans Trias i Pujol (Badalona)

Resumen

La prevalencia del dolor crónico en la población española es del 11%: un 22% de los encuestados definen su dolor como intenso, un 13% toman opioides menores y un 1%, opioides mayores. Los opioides débiles pueden ser utilizados en el dolor leve-moderado, tanto oncológico como no oncológico, pero los potentes aún están sometidos a discusión en lo que se refiere a su indicación en el dolor crónico no oncológico, a causa de la posibilidad de tolerancia y adicción a largo plazo. A pesar de esto, la mayoría de autores defienden una cuidada selección de enfermedades y patologías, junto con un control médico estrecho como medida para evitar estos problemas. El tramadol es sin duda el opioide débil más utilizado, por sus múltiples presentaciones y por su segundo mecanismo de acción que lo hace idóneo para el dolor neuropático. Entre los opioides potentes, la morfina continúa siendo el más versátil, con posibilidad de rotación: con opioides transdérmicos (buprenorfina, fentanilo), muy fáciles de utilizar y bien aceptados por los pacientes; con metadona, por su efecto beneficioso en el dolor neuropático y, recientemente, con oxicodona, que ha mostrado una respuesta analgésica más rápida con menos trastornos cognitivos y que es útil en el dolor visceral por su afinidad por los receptores κ . Los múltiples efectos secundarios de los opioides potentes se pueden evitar mediante la titulación adecuada y la rotación posterior, si fuera necesario. La tolerancia y la adicción física, pero no psíquica, pueden ser contrarrestadas con la falta de dosis "techo" (dosis máxima eficaz) y el uso racional del fármaco.

Palabras clave: opioides, indicaciones, manejo, efectos secundarios

Introducción

Los analgésicos opioides actúan uniéndose a los receptores opioides y proporcionan analgesia en el dolor moderado-intenso. Este efecto hace que estén indicados en el tratamiento del dolor tanto agudo como crónico. La elevada prevalencia de dolor crónico determina la necesidad de conocer el uso adecuado de estos fármacos.

El estudio epidemiológico más extenso sobre dolor crónico efectuado recientemente es el llevado a cabo entre 2002 y 2003 en 16 países de Europa, entre los cuales España, con el título de Pain in Europe. Este estudio está basado en una encuesta telefónica a 46.000 individuos mayores de 18 años. De estos encuestados, a 4.839 se les hizo un estudio sobre las características de su dolor. En España se efectuaron 3.801 encuestas iniciales y se seleccionaron 300 enfermos con dolor crónico (más de 6 meses de duración). Los resultados fueron los siguientes:

La prevalencia de dolor crónico en la población española fue del 11%, pero un 26% de los domicilios españoles referían que convivían, como mínimo, con un enfermo de dolor crónico.

Como que la franja de edad más prevalente era entre los 41 y los 50 años (22%), el 61% estaban en plena edad laboral (31-60 años). La media de edad era de 51 años. La localización más frecuente del dolor era en la rodilla (27%) y la causa principal, la artrosis (47%). El 22% definía su dolor como intenso y el 18%, como insoportable. La duración media del dolor era de 9,1 años. Respecto al tipo de analgésico que tomaban, en un 51% eran AINE (básicamente diclofenaco, piroxicam y metamizol). **Sólo un 13% tomaban opioides menores (tramadol y codeína eran los más utilizados) y se habían prescrito opioides mayores sólo a un 1% de los encuestados¹.**

Tabla 1. Clasificación de los opioides según su afinidad a receptores opioides

- 1) Agonistas puros: codeína, dextropropoxifeno, fentanilo, meperidina, metadona, morfina, oxycodona y tramadol.
- 2) Agonistas-antagonistas: pentazocina.
- 3) Agonistas parciales: buprenorfina.
- 4) Antagonistas puros: naloxona, naltrexona.

Los opioides utilizados clínicamente proceden de los alcaloides del opio o de sus derivados sintéticos y semisintéticos. Su clasificación es compleja y se ha llevado a cabo de acuerdo con criterios como el *origen*: en alcaloides naturales del opio (codeína i morfina), en derivados semisintéticos (buprenorfina, oxycodona y tramadol) y en opioides sintéticos (dextropropoxifeno, fentanilo, meperidina, metadona y pentazocina); *la estructura química*; *la potencia analgésica*: débiles o menores (codeína, dextropropoxifeno y tramadol) y potentes (buprenorfina, fentanilo, meperidina, metadona, morfina, oxycodona y pentazocina); *la duración de acción* y su *interacción con los receptores opioides* (μ , δ , κ) que es el que define los efectos farmacológicos y el uso clínico (tabla 1)².

Agonistas puros son los que se comportan como agonistas preferentemente sobre receptores μ , no tienen “techo” en su eficacia analgésica y no revierten o antagonizan los efectos de otros opioides si se administran juntos; los agonistas-antagonistas tienen efecto “techo” analgésico y pueden bloquear la analgesia opioide en un tipo de receptor (μ), mientras que al mismo tiempo activan un receptor opioide diferente (κ). **De esto se desprende que los pacientes que estén recibiendo agonistas puros no han de recibir un opioide agonista-antagonista para evitar el riesgo de un síndrome de abstinencia y de aumento de dolor**; los agonistas parciales tienen una afinidad relativamente baja en el receptor opioide, en comparación con los agonistas puros, y tienen efecto “techo” analgésico; finalmente, los antagonistas puros tienen afinidad por los receptores μ , pero les falta actividad intrínseca³.

Indicación de opioides

La indicación fundamental es el dolor moderado-intenso, tanto agudo como crónico, así como los procedimientos anestésicos o diagnósticos dolorosos.

En relación al dolor crónico, se utilizan en el oncológico de acuerdo con la escala analgésica de la OMS, aunque cada vez está más cuestionada en algunos aspectos (lentitud en llegar a las dosis adecuadas, no consideración del tipo de dolor, dificultades en encontrar el escalón adecuado para algunos fármacos);⁴ y en el no oncológico sobre la base de múltiples estudios y documentos de sociedades científicas acreditadas que avalan su buen uso (Grupo trabajo opioides de la Sociedad Española del Dolor (SED), American Academy of Pain Medicine, American Pain Society, Federation of State Medical Boards of the United States)⁵. En este sentido, hay diversos estudios a doble ciego, aleatorizados y controlados, que muestran los beneficios analgésicos y los efectos secundarios tolerables de los opioides en el dolor crónico no oncológico^{6,7}. Sin embargo, no hay estudios a largo plazo por la dificultad de mantener el ciego, y por la presencia de múltiples variables y factores que confunden. La facilitación de la prescripción de opioides en Dinamarca hace más de 17 años permite valorar los resultados a largo plazo. En un estudio presentado en el 2003 se describe un incremento del número de pacientes con abuso de opioides. Hasta el 75% de pacientes derivados en la Unidad de Dolor recibían opioides con 70 mg de morfina (o equivalente) diarios, como media, y hasta el 40% de estos pacientes habían presentado problemas para mantener el uso correcto de los opioides⁸. En una revisión reciente se enfatizó que también en los EUA esta “liberalización” de la política de uso de opioides ha conducido a un incremento de problemas en alcanzar dosis diarias de 200 mg de morfina o equivalentes. Para prevenir la aparición de abuso de opioides en pacientes con dolor crónico, se tienen que detectar precozmente signos iniciales o bien comportamientos ya adictivos^{9,10,11,12}. Para evitar la aparición de estos problemas, la SED estableció unos criterios de inclusión rigurosos: **el tratamiento con opioides mayores está indicado en los pacientes con dolor de intensidad media-grave, en los que han fracasado**

Tabla 2: Características farmacocinéticas de los opioides orales y transdérmicos

Fármaco	F (%)	T máx. (h)	T _{1/2} (h)	ER (%)
Dextropropoxifeno	60	2	2,7	
Codeína	55	1	2,8-4	10
Tramadol	68	1,5-2	5-6	20
Buprenorfina oral	30-60	3	2,5	25
Buprenorfina transdérmica	90	18		
Pentazocina	40	1,2	2-3	10-23
Metadona	92	1-5	29	16-30
Oxycodona	60-87	1	5	
Fentanilo oral			3	8
Fentanilo transdérmico				
Morfina	15-64	1,5-2	2,5-3	16

F (biodisponibilidad oral), T máx. (tiempo en llegar a la concentración plasmática máxima), T_{1/2} (semivida de eliminación), ER (eliminación renal)

Tabla 3: Dosis habituales y potencia equianalgésica de los opioides*

Fármaco	Dosis (mg)	Inicio acción (min)	Efecto máximo (min)	Duración (h)	Potencia
Dextropropoxifeno	300-600	15-60		4-6	
Codeína	200			4-6	0,2
Tramadol	50-100			4-6	0,1-0,2
Buprenorfina (s/l)	0,4-0,8	15-45	180	6-8	30-50
Pentazocina	120-180	40-60	60-120	3-4	0,2
Meperidina	300-400	40-60	60-120	2,4	0,1
Metadona	10-15	30-60	30-120	5-8	1-1,5
Oxicodona	20-80			4-12	0,5
Fentanilo				0,5	50-100
Morfina	40-60	60	90-120	4-5	1
Buprenorfina (transdérmica)	17,5-35 (mg/h)	4-6 (h)	12-24 (h)	48-84	
Fentanilo (transdérmico)	25-100 (mg/h)	4-6 (h)	12-24 (h)	48-84	

* Orales si no se indica lo contrario

otros tratamientos, y que cumplan los siguientes requisitos:

- 1. Haber sido evaluados de forma detenida y correcta, y establecer imprescindiblemente la etiología del dolor y valorar la intensidad y repercusión funcional;**
- 2. Haber descartado suficientemente toda posibilidad de tratamiento etiológico;**
- 3. No estar incluidos en litigios o demandas económicas que tengan relación directa con el dolor o que puedan condicionar la existencia;**
- 4. No presentar sicopatología; en el caso de pacientes con antecedentes de adicción, hay que contar con autorización psiquiátrica expresa;**
- 5. Haber sido descartada la utilidad de otras terapias no farmacológicas por una unidad de dolor;**
- 6. Haber respondido positivamente a un tratamiento de prueba¹³.**

Farmacocinética de los opioides

La vía de administración oral es la más utilizada para procesos dolorosos crónicos.

La morfina es el opioide más representativo, y su farmacocinética, la más conocida, incluida la gran variabilidad interindividual¹⁴.

La morfina se absorbe relativamente bien administrada por vía oral pero, a causa del efecto de primer paso hepático y de los diversos mecanismos metabólicos gastrointestinales, presenta una gran variabilidad interindividual. Su biodisponibilidad no supera el 25-30%¹⁵ y el tiempo para llegar a la concentración plasmática máxima (T_{max}) oscila entre 20 y 120 minutos. En el caso de agentes muy liposolubles, como la metadona, la biodisponibilidad por vía oral llega al 80-90%. La biodisponibilidad de los otros opioides

oscila entre las indicadas para los dos anteriores (tablas 2 y 3).

Características diferenciales

Como características diferenciales de los opioides comercializados en nuestro país, hemos de reseñar los siguientes:

Morfina: sin duda la más utilizada aún, ofrece como ventaja las múltiples presentaciones rápidas y retardadas que facilitan tanto la titulación como el ajuste de dosis de cada enfermo.

Buprenorfina y fentanilo: ofrecen la ventaja de la administración transdérmica, muy bien aceptada por el paciente por su comodidad y duración (2-3,5 días), lo que facilita el cumplimiento del tratamiento. El fentanilo se presenta también en forma de liberación ultrarrápida con absorción transmucosa oral de indicación en el dolor irruptivo. Hay que destacar la menor potencia de la buprenorfina al ser un opioide agonista parcial que la situaría en un escalón intermedio entre el segundo y el tercer de la escala analgésica de la OMS. Esto no tiene que hacer olvidar que hay que considerarlo como un opioide potente aunque no sea necesaria la prescripción con receta oficial de estupefacientes.

Metadona: el segundo efecto analgésico de este fármaco mediante la inhibición sobre los receptores N-metil D-aspartato (NMDA), muy importantes en la transmisión del dolor, se postula para indicarla en el dolor neuropático; sin embargo, también otros opioides parece que tienen algún efecto sobre estos receptores.

Oxicodona: los comprimidos retardados tienen una liberación bifásica, inicialmente rápida, lo que favorece el comienzo de la analgesia¹⁶. Recientemente disponemos también de presentaciones rápidas, cápsulas y solución líquida, que facilitarán la titulación oficial del enfermo. Su efecto sobre los receptores k la hace especialmente útil en el dolor visceral.

Tramadol: como la morfina, ofrece múltiples presentaciones a diferencia de la codeína, lo que lo convierte en el opioide débil de elección más idóneo

para titular y ajustar dosis. Además, su efecto inhibitor de la recaptación de noradrenalina y serotonina lo hacen efectivo en el dolor neuropático¹⁷. Puede administrarse también asociado a paracetamol.

Codeína: muy poco utilizada como analgésico a causa de las pocas presentaciones y de las dosis subanalgésicas de estas. Cuando se prescribe se hace asociada con paracetamol.

Indicación, mantenimiento y retirada de opioides

El manejo de los opioides **se tiene que iniciar con el uso de un opioide débil ante dolor moderado-intenso que no responda adecuadamente a AINE o no opioides**. Habitualmente se utiliza el tramadol a dosis bajas (25-50 mg/6-8 h) y se va subiendo la dosis hasta los 400 mg. También se puede iniciar el tratamiento con la asociación tramadol-paracetamol o codeína-paracetamol. **Si no hay una buena respuesta a la dosis máxima, se indicará un opioide potente y de liberación rápida (morfina, oxycodona) titulado cuidadosamente hasta alcanzar una dosis justa y eficaz. Una vez se ha determinado la dosis diaria se aconseja utilizar, en una dosis equivalente, un opioide de larga duración para facilitar el cumplimiento del tratamiento** (buprenorfina o fentanilo transdérmicos, morfina retardada, oxycodona retardada). Las dosis se irán aumentando en respuesta a las demandas analgésicas posteriores del paciente, teniendo en cuenta que el incremento ha de ser rápido en caso de dolor oncológico, incluso pasando, si la

intensidad del dolor lo pide, directamente de analgésicos no opioides a opioides potentes. En cambio, los incrementos tienen que ser lentos en enfermos con dolor crónico no oncológico. **La edad avanzada, las insuficiencias hepática, renal y/o respiratoria y la asociación con otros depresores del sistema nervioso central (SNC) han de hacer reducir las dosis necesarias.**

En caso de retirada del opioide, no se hará nunca bruscamente sino reduciendo de un 25% a un 50% la dosis total diaria cada 3-5 días hasta llegar a 30 mg/día de morfina o una dosis equivalente de otro opioide.

Rotación de opioides

Su objetivo es reducir la aparición de efectos secundarios o bien la búsqueda de una eficacia¹⁸ más grande mediante el cambio del fármaco periódicamente^{19,20}.

Aunque se han diseñado guías de conversión de opioides no hay que caer en la tentación de aplicarlas estrictamente, dada la variabilidad entre pacientes, que puede llevar a infradosificación o sobredosificación de opioides (tablas 4 y 5)²¹.

Entre los mecanismos que se atribuyen a la mejoría después del cambio de opioide hay la tolerancia cruzada menor al efecto analgésico que a los efectos indeseables, variaciones metabólicas interindividuales²² o la presencia de mecanismos de acción adicionales y diferentes a la unión a receptores opioides (tramadol, metadona)²³.

Tabla 4: Dosis equivalentes de opioides

Fármaco	Dosis (mg/día)		
Buprenorfina transdérmica	35 (µg/h)	52,5 (µg/h)	70 (µg/h)
Fentanilo TTS	25 (µg/h)	37,5 (µg/h)	50 (µg/h)
Morfina retardada	30-60	90	120
Metadona	15-30	45	60
Oxycodona	15-30	45	60
Tramadol	150-300	450	600
Codeína	400	600	800

Tabla 5: Guía de conversión/rotación de opioides²⁵

- Utilizar una tabla de equivalencia de dosis entre opioides.
- Determinar la dosis inicial.
 - Si se cambia a cualquier opioide que no sea metadona ni fentanilo, hay que disminuir la dosis equianalgésica entre un 25% y un 50%.
 - Si se cambia a metadona, hay que reducir la dosis equianalgésica entre un 75% y un 90%.
 - Si se cambia a fentanilo transdérmico, no se ha de reducir la dosis equianalgésica.
- Considerar ajustes adicionales de acuerdo con la condición física y el dolor.
 - Si el paciente es de edad avanzada o sobre insuficiencia orgánica relevante, se tiene que considerar la posibilidad de reducir más la dosis.
 - Si el paciente tiene dolor intenso, se tiene de disminuir menos la dosis.
- Calcular dosis de "rescate" en un 5% a 15% de la dosis total diaria.
- Reevaluar y dosificar el nuevo opioide de acuerdo con la respuesta terapéutica y los efectos secundarios.

Algunos estudios sobre rotación de opioides muestran que más de dos tercios de los pacientes pueden mejorar tanto en eficacia como en efectos secundarios²⁴.

Efectos adversos

Los efectos indeseables más frecuentes son las náuseas y los vómitos hasta en un 50% de los pacientes. La somnolencia y la confusión pueden presentarse en la administración aguda del opioide. Otros efectos son la miosis y la retención urinaria. **El estreñimiento es el efecto más frecuente cuando se utilizan crónicamente, por lo que es imprescindible efectuar profilaxis con dieta, hidratación y laxantes¹³.**

Se han descrito amenorreas a causa de la inhibición de la FSH y la LH, y a veces pueden aparecer mioclonías y hipertonía muscular y alucinaciones. La liberación de histamina puede provocar reacciones alérgicas, especialmente con meperidina y morfina. La depresión respiratoria no supera el 1%, y es más frecuente en relación a la dosis, la vía endovenosa, las edades avanzadas, los sujetos debilitados, la asociación con otros depresores del SNC, las hepatopatías y, sobretodo, la insuficiencia respiratoria. La sobredosificación y la intoxicación aguda se desarrollan inicialmente con estupor, seguido de somnolencia y coma, previamente a la depresión respiratoria. La naloxona es el antagonista farmacológico principal de estos efectos secundarios; aunque aún no se ha comercializado en nuestro país, hay otro μ -antagonista, el almivopan, muy eficaz sobre los efectos gastrointestinales de los opioides^{26,27}. Hay que recordar también que el dolor es un antagonista muy potente de la depresión respiratoria. La tolerancia es una adaptación del paciente a la administración repetida del opioide y requiere dosis incrementales. Es un efecto negativo en cuanto a la efectividad, pero positivo en cuanto a los efectos secundarios. Finalmente, la dependencia y la adicción se tienen que referir en términos físicos, pero no psíquicos, excepto en casos excepcionales, motivo por el que hemos de hablar de pseudoadicción⁵.

Interacciones

Las interacciones más importantes de los opioides se circunscriben a otros depresores del SNC, anticolinérgicos y anestésicos generales. La cimetidina potencia también el efecto depresor. No se tienen que asociar agonistas puros con agonistas-antagonistas²⁸.

Bibliografía

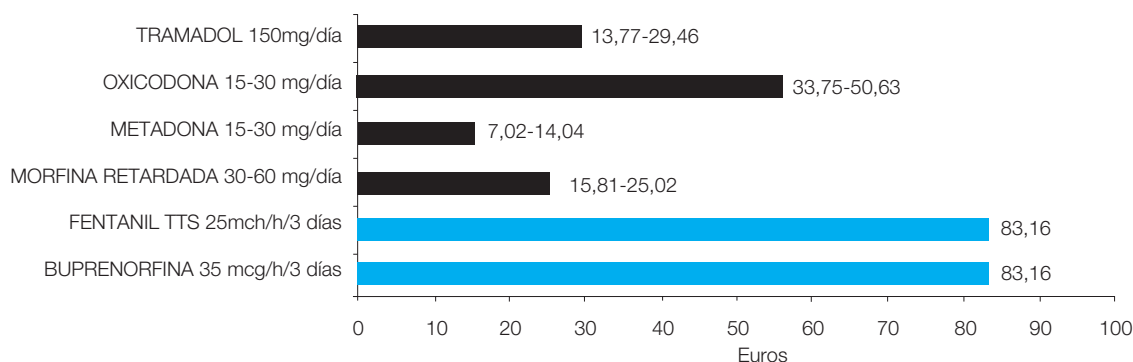
1. González-Escalada JR. "El dolor en España. Según la encuesta "Pain in Europe". A: SED editorial "Manual práctico sobre epidemiología del dolor en España". 2005.
2. Puig MM, Barrera E, Pol O. "Mecanismos de acción de los

opioides". A: Aliaga L, Català E (ed.). Opioides: utilización clínica. 2001.

3. Walsh SL, Preston KL, Stitzer ML. "Clinical pharmacology of buprenorphine: ceiling effects at high doses. Clin Pharmacol Ther 1994; 55: 569-80.
4. Eisenberg E, Marinangeli F, Birkhahn J, Paladini A, Varrassi G. "Time to modify the WHO Analgesic Ladder?". Pain Clinical Updates I.A.S.P. Vol XIII, No. 5, Dec 2005.
5. Álamo C, López-Muñoz F, Cuenca E. "Analgésicos opioides". A: Guía farmacológica de analgésicos (ed.) Álamo C. 2005.
6. Ballantyne JC, Mao J: "Opioid therapy for chronic pain". N Engl J Med 2003; 349: 1943-53.
7. Kalso E, Andrew R, McQuay HJ: "Opioids in chronic non-cancer pain: systemic review of efficacy and safety" Pain 2004 Dec; 112(3): 372-80.
8. Eriksen J: Opioids for chronic non-malignant pain: working in a minefield. Abstract # 91, Pain in Europe IV, Prague, September 2-6, 2003.
9. Savage SR. "Opioid therapy of chronic pain: assessment of consequences. Acta Anaesthesiol Scand 1999; 43: 909-17.
10. Breivik H. "Treatment protocols for opioids in chronic non-malignant pain". A: Breivik H, Campbell W, Eccleston C (ed.). Clinical pain management Practical applications and procedures. London: Arnold; 2002. p. 77-83.
11. Kalso E, Allan L, DelleMijn PLI, Faura CC, Ilias WK, Jensen TS. "Recommendations for using opioids in chronic non-cancer pain" Eur J Pain 2003; 7: 381-6.
12. Kress HG, Kraft B. "Opioid medication and driving ability". Eur J Pain 2005 Apr; 9(2): 141-4.
13. Aliaga L, Camba A, Carceller J, González-Escalada JR, Marin M, Muriel C, Rodríguez MJ. "Recomendaciones del grupo de trabajo de la SED para el uso de opioides mayores en el dolor crónico no oncológico". Rev. Soc. Esp. Dolor 7: 253-4, 2000.
14. Gutstein HB, Akil H. "Opioid analgesic" A: Hardman JG, Limbird LE (ed.) Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. 10a ed. Nova York: Mc Graw-Hill, 2001 p. 569-619.
15. Bovil JG. "Pharmacokinetics and pharmacodynamics of opioid agonist" Anaesthc Pharmacol Rev, 1993; 1:1-22.
16. Kaiko RF. "Pharmacokinetic-pharmacodynamic relationships of controlled-release oxycodone" Clin Pharmacol Ther 1996; 59: 52-61.
17. Duhmke RM, Cornblath DD, Hollingshead JR "Tramadol for neuropathic pain" Cochrane Database Syst Rev. 2004 2:CD003726.
18. Indelicato RA, Portenoy RK. "Opioid rotation in the management of refractory cancer pain" J Clin Oncol 2002; 20: 348-52.
19. De Stouz ND, Bruera E, Suarez-Almazor M. "Opioid rotation for toxicity in terminal cancer patients" J Pain Symptom Manage 1995; 10: 378-84.
20. Cherny N, Ripamonti C, Pereira J. "Strategies to manage the adverse effects of oral morphine: and evidence-based report. J Clin Oncol 2001; 19: 2452-4.
21. Twycross RG. "Opioids". A: Wall PD, Melzack R (ed) Textbook of pain 4a ed. Edimburg: Churchill-Livingstone, 1999).

22. Asby MA, Martín P, Jacksin KA. "Opioid substitution to reduce adverse effects in cancer pain management". Med J Aus 1999; 170: 68-71.
23. Hanks GW, de Conno F, Hanna M. "Morphine and alternative opioids in cancer pain: the EAPC recommendations". Br J Cancer 2001; 84: 587-93.
24. Enting RH, Oldenmenger WH, van der Rijt CCD. "A prospective study evaluating the response of patients with unrelieved cancer pain to parenteral opioids" Cancer 2002; 94: 3049-56.
25. Fine PG, Portenoy RK A: "A clinical guide to opioid analgesia" McGraw-Hill 2004 p. 48.
26. Neary P, Delaney CP. "Alvimopan" Expert Opin Investig Drug 2005 Apr; 14(4): 479-88.
27. Paulson DM, Kennedy DT, Donovick RA, Carpenter RL, Cherubini M, Techner L, Du W, Ma Y, Schmidt WK, Walling B, Jackson D. "Alvimopan: an oral, peripherally acting, i-opioid-receptor antagonist for the treatment of opioid-induced bowel dysfunction- a 21-day treatment-randomized clinical trial" J Pain 2005 Mar; 6(3): 184-92.
28. Nebreda CL, Urban BJ A: "Manual de fármacos utilizados en el tratamiento del dolor crónico" IASP Press. 2001.

Coste de los opioides para tratamientos de 30 días



Para el cálculo de costes se ha considerado el PVP mínimo (IVA incluido) de los opiáceos a las dosis mínimas y máximas, según criterio del autor, y para una duración de tratamiento de 30 días

Fecha de redacción: **febrero 2006**

En el próximo número: **Nuevos antiesicóticos atípicos**

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 Altimiras, Xavier Bonafont, Fina Camós, Arantxa Catalán, Joan Costa, Eduard Diogène, Begoña Eguileor, M^a José Gaspar, Pilar López, Julio González, Carles Llor, Rosa Madridejos, M^a Antònia Mangués, Eduard Mariño, Rosa Monteserín, Neus Rams, Emília Sánchez, Joan Serra.

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>