



## TRACTAMENT ACTUAL DE LA TUBERCULOSI

### Joan Ruiz Manzano

Servei de Pneumologia  
Hospital Universitari Germans Trias i Pujol  
(Badalona)

### Resum

La tuberculosi és la malaltia infecciosa més prevalent al món i la que causa més morts evitables. Els pilars per al control de la tuberculosi són el diagnòstic, el tractament i la prevenció de casos nous. De tots tres, sens dubte el més determinant és el tractament. La millora de les condicions socioeconòmiques i la medicació antituberculosa actual han permès el control de la tuberculosi als països desenvolupats. Actualment es recomana el règim de 6 mesos amb 3 fàrmacs: dos mesos amb rifampicina, isoniazida, pirazinamida, seguit de quatre mesos amb rifampicina i isoniazida (2RHZ + 4RH) per al tractament de la tuberculosi en els casos inicials (no tractats mai o que hagin rebut fàrmacs durant menys d'un mes), tant en adults com en nens. Amb aquest esquema, i especialment amb fàrmacs en combinació fixa, es pot aconseguir guarir la pràctica totalitat dels pacients amb tuberculosi inicial, amb molt bona tolerància i un cost relativament baix. Quan se sospita resistències primàries a la isoniazida, com és el cas de molts immigrants, s'ha d'afegir un quart fàrmac a la pauta inicial. Habitualment es recomana l'etambutol, però també pot ser l'estreptomicina.

El control dels malalts és obligat per tal d'aconseguir l'adherència al tractament i detectar precoçment la iatrogènia. És recomanable fer examen per sorpresa de l'orina per comprovar la coloració ataronjada característica de rifampicina. En cas de manca de col·laboració per part del malalt, s'ha de fer l'observació directa del tractament.

**Paraules clau:** Tuberculosi, tractament, efectes adversos, adherència.

### Introducció

La situació actual de la tuberculosi (TB) constitueix una autèntica vergonya per a la humanitat ja que es tracta d'una malaltia que sabem molt bé com diagnosticar, curar i prevenir. Malgrat tot, encara és la malaltia infecciosa més prevalent al món i la que causa més morts evitables. És sabut que el tractament de la tuberculosi presenta la millor relació cost-benefici respecte a la majoria de problemes de salut pública.

Pel que fa a indicadors epidemiològics a Espanya, malgrat que les dades estan evolucionant de forma satisfactòria en els darrers anys, encara estem a la cua d'Europa conjuntament amb Portugal<sup>1-3</sup>. S'estima que al voltant del 20-25% de la població està infectada i cada any apareixen uns 10.000 nous casos de TB, fet que suposa una incidència global de 20-30/100.000 habitants (cinc vegades superior a la mitjana europea). D'aquests, la meitat són bacil·lífers, és a dir, amb capacitat de contagi.

**A Catalunya, on es disposa de dades fiables i ben controlades des de fa més de 20 anys, la incidència actual és de 20 casos per cada cent mil habitants.** Pel que fa a la ciutat de Barcelona, l'any 2003 ha estat de 32 casos per cent mil, el 12,7% estaven infectats pel VIH i el 34% de casos corresponien a població immigrant<sup>4</sup>.

### Tractament

Per al control de la TB, la millor eina que tenim és el seu correcte tractament. **Amb els esquemes quimioteràpics de 6 mesos en combinació fixa disponibles es pot aconseguir guarir la pràctica totalitat dels pacients amb TB inicial, amb molt bona tolerabilitat i un cost baix**<sup>4</sup>. El seguiment dels pacients en unitats monogràfiques de TB faciliten el control i l'adherència al tractament<sup>3</sup>. Els fàrmacs antituberculosos es classifiquen en dos grups en funció de la seva eficàcia, potència i

efectes tòxics. **Els de primera línia** inclouen isoniazida (H), la rifampicina (R), la piracinamida (Z), l'etambutol (E) i l'estreptomina (S). **El grup de segona línia** està constituït per: l'etionamida (ET), la protionamida (Pt), la cicloserina (Cs), la rifabutina (Rb), l'àcid paraaminosalicilic (PAS), els aminoglicòsids (la kanamicina (Km) i la capreomicina (Cm)) i les quinolones (la ofloxacina (Ox), la ciprofloxacina (Cx), la levofloxacina (Lx) i la moxifloxacina (Mx)). Els de segona línia s'utilitzen per a la TB resistent als fàrmacs de primera línia o en situacions especials. Aquests fàrmacs són menys eficaços i s'associen a una major incidència d'efectes adversos, per la qual cosa han de ser emprats per experts en retractaments<sup>5-8</sup>. A la taula 1, es troben els fàrmacs antituberculosos disponibles i les dosis recomanades.

### Tractament inicial de 6 mesos amb 3 fàrmacs (2RHZ + 4RH)

Actualment es recomana el règim de 6 mesos amb 3 fàrmacs (2RHZ + 4RH) per al tractament de la tuberculosi en els casos inicials (no tractats mai o que hagin rebut fàrmacs durant menys d'un mes), tant en adults com en nens<sup>5-8</sup>. En el cas de la TB meningia i la silico-tuberculosi, es recomana allargar la pauta fins als 9-12 mesos. En l'embaràs no hi ha una evidència suficient per recomanar la pauta esmentada.

Durant els dos primers mesos es faran servir 3 fàrmacs: sempre H, R i Z presos en una única dosi en dejú al matí. A partir del segon mes, es continuarà amb H i R amb les mateixes dosis durant els 4 mesos següents fins a completar els 6 mesos.

### Tractament inicial de 6 mesos amb 4 fàrmacs (2RHZE + 4RH)

En aquells casos en què es conegui o sospiti de l'existència de resistències primàries superiors al 4%, s'ha d'afegir un quart fàrmac a la pauta inicial. Habitualment es tria l'etambutol (E) per la seva comoditat d'administració. L'alternativa és l'estreptomina (S). En els nens de menys de 5 anys és preferible S que E per la impossibilitat de fer estudis adequats de control de la visió. Aquesta també serà la pauta recomanada en immigrants recents fins a tenir disponible el resultat de l'antibiograma.

### Associacions de fàrmacs

A efectes pràctics, la utilització d'aquestes combinacions és molt recomanable perquè permet un millor control de la presa de la medicació, evita el desenvolupament de resistències (atès que mai es fa monoteràpia) i resulta més còmoda per al pacient<sup>4,8</sup>.

Únicament són aconsellables en l'actualitat aquelles combinacions que mantenen la proporció: R 300 mg/H 150 mg en cada forma farmacèutica (Rimactacid®, Rifinah®, Tisobrif® sobres) i R 120 mg/H 50 mg/Z 300 mg en cada comprimit (Rifater®). Recentment s'han introduït dues combinacions amb gran futur que milloren les proporcions del fàrmac Rimcure® (R 150 mg, H 75 mg i Z 400 mg) i Rimstar® (R 150 mg, H 75 mg, Z 400 mg i E 275 mg). Amb aquestes formulacions és possible tractar la TB amb 3-5 comprimits en la majoria dels casos, inclosos els resistents a l'H si s'utilitza Rimstar®.

### Dosificació dels fàrmacs de primera línia

**Isoniazida (H):** 5 mg/kg/dia. No s'ha d'ultrapassar la dosi de 300 mg/dia, excepte en els malalts de més de 90 kg de pes, que rebran 450 mg/dia. En nens, són preferibles les dosis properes a 10 mg/kg/dia.

**Rifampicina (R):** 10 mg/kg/dia sense ultrapassar els 600 mg/dia, excepte en els pacients de més de 90 kg de pes, que rebran 750 mg/dia.

**Pirazinamida (Z):** 30 mg/kg/dia sense ultrapassar 2 g/dia. La dosi s'haurà d'ajustar si es produeixen canvis en el pes.

**Etambutol (E):** 25 mg/kg/dia els dos primers mesos, sense ultrapassar els 2,5 g/dia, i reduir posteriorment (si es fa servir) a 15 mg/kg/dia, sense ultrapassar els 1,5 g/dia.

**Estreptomina (S):** 15 mg/kg/dia; la dosi habitual en adults és 1 g/dia per via intramuscular, i s'ha de reduir en els pacients més grans de 45 anys a 0,75 g/dia.

### Control del tractament

**Els controls mensuals, sempre que siguin necessaris, són obligats per tal d'aconseguir l'adherència al tractament i detectar precoçment la iatrogènia<sup>5-9</sup>.** És obligada l'anamnesi de la millora clínica, de l'acompliment del tractament i dels possibles símptomes relacionats amb iatrogènia com astènia, artràlgies, molèsties gàstriques o de la visió, lesions cutànies, alteracions visuals i dèficits auditius. També s'ha d'avaluar el canvi de pes i la possibilitat d'embaràs. És aconsellable fer un examen de l'orina per sorpresa per comprovar la coloració ataronjada característica d'R. En cas de manca de col·laboració per part del malalt, s'ha de comprovar directament com es fa el tractament. També s'ha de controlar l'hemograma, la funció renal i hepàtica i realitzar un cultiu d'esput cada dos mesos fins a la seva negativització, sempre que hi hagi mostra. La radiografia de tòrax es realitzarà dos mesos després, en finalitzar el tractament i quan la clínica faci sospitar d'una complicació.

## Toxicitat

Els principals efectes adversos es mostren a la taula 2

### Reaccions cutànies (dermatitis, al·lèrgies)

**Els possibles responsables per ordre de freqüència són: S, E, Z, H i R.** Normalment les reaccions remeten quan se cessa el tractament. Si la reacció és greu i no respon als antihistamínics, s'ha de suprimir la medicació i identificar el fàrmac causant i substituir-lo definitivament per un altre. Si la reacció és moderada i no cedeix amb antihistamínics, s'ha de suprimir la medicació durant 8 dies i reintroduir-la esglaonadament. Si torna a aparèixer la reacciócutània, s'ha de substituir el fàrmac causant.

### Hepatotoxicitat

**Poden ser responsables: H (citolítica, que provoca augment de les transaminases), R (inductora, produeix colèstasi), i Z (citolítica, a dosis altes).**

En malalts asimptomàtics amb un augment de les transaminases inferior a 5 vegades els valors normals i/o augment de les fosfatases alcalines per sota de 3 a 5 vegades els valors normals, no es modificarà el tractament, però es realitzaran analítiques hepàtiques de control, inicialment setmanals, fins que es normalitzin.

En pacients amb símptomes d'hepatitis i/o GOT-GPT superiors a 5 vegades els valors normals, se suspendrà tota la medicació durant 7 dies i es practicarà una analítica amb marcadors vírics de l'hepatitis. Si persisteix la clínica i l'elevació important de les transaminases, se substituirà H i es passarà a tractament alternatiu per toxicitat. En malalts amb una elevació de les fosfatases alcalines superior a 5 vegades els valors normals i unes GOT-GPT normals o poc alterades, se suprimirà tota la medicació durant 7 dies i es repetirà l'analítica. Si continua igual, es passarà a tractament alternatiu per toxicitat. La conducta a seguir s'individualitzarà per a cada cas.

### Hiperuricèmia

**Poden ser responsables: Z i més excepcionalment E.** La hiperuricèmia remet quan se cessa el tractament. Si el pacient no presenten molèsties, es continuarà el mateix tractament. Si hi ha artràlgia moderada es controlarà amb aspirina. Si l'artràlgia és greu i/o hi ha crisi gotosa es tractarà amb colquicina o AINE, se suspendrà Z i es passarà a tractament alternatiu per toxicitat.

### Polineuropatia

**Poden ser responsables: H i amb menys**

**freqüència, E.** La seva aparició és pràcticament nul·la en les dosis recomanades. S'haurà de suprimir la medicació durant 7 dies i donar vitamina B<sub>6</sub> en dosis elevades. Si hi ha millora, continuar amb la mateixa pauta afegint-hi la vitamina B<sub>6</sub>. Si no hi ha millora, s'ha de canviar l'esquema terapèutic suprimint H i passant a tractament alternatiu per toxicitat. En aquest cas, s'haurien de buscar tòxics o altres malalties concomitants.

### Neuritis òptica

**Responsable: E.** En general és reversible i es presenta molt rarament en dosis inferiors als 25 mg/kg/dia. La conducta a seguir és suspendre E, passar a tractament alternatiu per toxicitat i control evolutiu oftalmològic.

### Ototoxicitat

**Poden ser responsables: S i els demés aminoglicòsids.** S'hauran de valorar alternatives terapèutiques.

### Toxicitat renal

**Poden ser responsables: S i els aminoglicòsids en general.** El pla consistirà a administrar les dosis segons l'edat i el funcionalisme renal previ.

## Situacions especials

### Tuberculosi en el nen

**El tractament és igual que el de l'adult, només cal ajustar les dosis al pes.** Atès que, generalment, són casos nous, no tractats prèviament, la pauta de 6 mesos (2RHZ + 4RH) és la d'elecció. En els més petits, no es recomana l'E, ja que és difícil detectar una neuritis òptica. En cas d'indicar-ho, la dosi serà de 20 mg/kg/dia.

### Intolerància a la via oral

En primer lloc, s'ha de descartar hepatitis tòxica. Es poden administrar dosis fraccionades després dels àpats, afegint-hi anti-H<sub>2</sub>, antiemètics, dieta, etc. Els antiàcids que contenen alumini disminueixen l'absorció de l'H. Si els fàrmacs es donen en dosis fraccionades sempre s'han d'administrar 30 minuts abans o 2 hores després dels àpats perquè no ens disminueixi l'absorció. Si cal, es pot fer servir la via parenteral per a R, H, E, S, CM, K o A.

### Hepatopatia crònica

Si està compensada, seguir la pauta habitual. Davant d'alteració important de les proves hepàtiques, s'ha de passar a tractament alternatiu per hepatotoxicitat

(vegeu l'apartat corresponent). Si està descompensada, s'ingressarà el malalt (fer servir fàrmacs no hepatotòxics: S, E, CS, CM, K, A).

### Insuficiència renal

Amb els fàrmacs que s'eliminen per vies distintes a la renal no és necessari modificar les pautes ni les dosis d'administració. Malgrat això, alguns autors recomanen que si l'aclariment de creatinina no és superior als 10 ml/min, la dosi d'H no ha de ser superior als 200 mg/dia i la de Z no ha de superar els 20 mg/kg/dia. L'E s'administrarà en intervals de 48 hores si el filtratge glomerular és inferior a 50ml/min.

La S s'administrarà segons la pauta normal amb filtrats glomerulars més grans de 50 ml/min. Entre 10 i 50 ml/min s'administraran cada 48-72 hores i amb filtratges inferiors a 10 s'administrarà cada 72-96 hores.

Quan el malalt amb tractament tuberculostàtic estigui sotmès a diàlisi s'administrarà la medicació antituberculosa sempre després de l'hemodiàlisi.

### Embaràs

**Es recomana la pauta 2RHE + 7RH.** No es coneixen efectes teratògens amb R, H i E, per la qual cosa es poden donar sense problemes. No es disposa d'experiència àmplia amb Z, però en els casos en què s'ha utilitzat no s'han descrit efectes sobre el fetus. Per aquest motiu, diversos autors i organismes oficials no desaproven la seva utilització. En cap cas es farà servir S, atès que s'han descrit efectes teratogènics, ni tampoc els fàrmacs de segona línia, ja que no es disposa de prou experiència.

És aconsellable evitar l'embaràs durant el tractament. El tractament no contraindica la lactància materna. Cal afegir suplement de vitamina B<sub>6</sub> en les embarassades.

### Silico-tuberculosisi

En aquests malalts, la pauta recomanada consisteix en RHZ, més E o S durant 2 mesos i després RH fins a completar els 8-12 mesos.

## Interaccions medicamentoses

**H:** Potència l'efecte d'hidantoïnes, carbamazepina, atropina i disulfiram. Interfereix amb la vitamina B<sub>6</sub>: disminueixen mútuament l'absorció. Els antiàcids que porten alumini minven la seva absorció.

**R:** És un inductor enzimàtic que disminueix l'efecte dels anticonceptius orals, anticoagulants, hipoglucemiant orals, antiretrovirals, corticoides,

metadona, cloramfenicol, propranolol, digital, teofil·lina, narcòtics, analgèsics, i quinidina (les dosis d'aquests medicaments hauran d'ajustar-se a l'inici i a la finalització del tractament amb R). Qualsevol fàrmac eliminat per via hepàtica pot ser interferit per R. Quan es facin servir H, R i/o Z s'haurà d'evitar la utilització concomitant d'altres fàrmacs hepatotòxics.

## Tuberculosisi i infecció pel VIH

No hi ha consens definitiu sobre si el tractament de la TB en infectats pel VIH ha de incloure 3 o 4 fàrmacs. La decisió rau en si la resistència primària a H és > 4%. La durada del tractament és de 9 mesos, o fins a 6 mesos després de la negativització del cultiu<sup>5,8</sup>.

A continuació, es contemplen les diverses situacions en què ens podem trobar. Queden exclosos aquells pacients que no siguin candidats a rebre tractament antiretroviral o bé que el seu inici pugui esperar a la finalització del tractament antituberculós complet.

### a) Pacient que no està rebent tractament antiretroviral (TAR).

S'aconsella iniciar el tractament antituberculós i diferir l'inici del TAR fins al tercer mes, coincidint amb la reducció de fàrmacs i comprimits. Aquesta conducta redueix els efectes secundaris, ajuda a identificar la toxicitats dels fàrmacs i afavoreix el compliment del tractament

### b) Pacient que ja està rebent tractament antiretroviral.

Caldrà canviar-lo per alguna de les pautes que es detallen a continuació i permeten l'administració simultània d'R.

En pacients amb supressió virològica, i si no hi ha contraindicació, la millor opció és canviar el TAR a un règim basat en abacavir. Si no hi ha resistències prèvies, es disposa ja d'una combinació triple basada en 3 fàrmacs anàlegs de nucleòsids inhibidors de la transcriptasa inversa que conté abacavir + zidovudina + lamivudina (Trizivir®) en cada comprimit. Amb un sol comprimit cada 12 hores s'administra el TAR complet, el que facilita enormement el seguiment del tractament antituberculós. S'escollirà un TAR basat en els no nucleòsids inhibidors de la transcriptasa inversa efavirenz o nevirapina com a primera elecció, o bé els inhibidors de la proteasa indinavir o nelfinavir. Si bé es podria utilitzar ritonavir, la seva toxicitat en dosis plenes fa que no es contempli actualment com un fàrmac de primera elecció. L'elecció d'un o altres es basarà en les indicacions habituals de les pautes de tractament antiretroviral.

Pot administrar-se amb rifabutina en dosis habituals de tots dos fàrmacs per què no

presenten interaccions significatives, però no hi ha experiència amb aquesta combinació.

## Bibliografia

<sup>1</sup> Collaborative Group for the study of TB in Spain. Epidemiological trends of TB in Spain from the 1988 to 1992. *Int Tuberc Lung Dis* 1995; 76:522-8.

<sup>2</sup> Grupo de Trabajo del PMIT. Diagnóstico y tratamiento de la tuberculosis en España: resultados del Proyecto Multicéntrico de Investigación en Tuberculosis (PMIT). *Med Clin (Barc)* 2001; 116:167-73.

<sup>3</sup> La tuberculosis a Barcelona. Informe 2003. Agència de Salut Pública. Barcelona 2005

<sup>4</sup> Andreo F, Ruiz J, Martínez C et al. Tratamiento de la tuberculosis con una pauta de 6 meses (RHZ) en combinación fija. Resultados a los 5 años. *Arch Bronconeumol (Supl. 1)* 1998; 34:5.

<sup>5</sup> American Thoracic Society. Treatment of tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167: 603-62.

<sup>6</sup> British Thoracic Society. Chemotherapy and management of tuberculosis in the United Kingdom: recommendations 1998. *Thorax* 1998; 53:536-48.

<sup>7</sup> Vidal R, Rey R, Espinar A, et al. Tratamiento y retratamiento de la tuberculosis. Normativas SEPAR. *Arch Bronconeumol* 1996; 32:463-74.

<sup>8</sup> Ruiz J, Andreo F, Prats M. Tratamiento: estrategias futuras. En: Sauret J, ed. *Tuberculosis visión actual*. Madrid: Aula Médica, 2001; 165-91.

<sup>9</sup> CDC. Update: Fatal and severe liver injuries associated with rifampin and pyrazinamide for latent tuberculosis infection, and revisions in American Thoracic Society/CDC. *MMWR* 2001; 50(34):733-5.

<sup>10</sup> Ruiz Manzano J, Cardona P J, Cayla J y Ausina V. Tuberculosis. En *Medicina Interna*. Farreras-Rozman edit. Elsevier : Madrid. 2004; 2321-9.

**Taula1. Dosificació dels fàrmacs antituberculosos.**

Fàrmac	Dosi diària	Dosi intermitent
Isoniacida	5 mg/kg màxim 300 mg/dia	15 mg/kg 2-3 cops /setmana màxim 900 mg 2 cops setmana
Rifampicina	10 mg/kg màxim 600-900 mg/dia	10 mg/kg 2-3 cops /setmana màxim 600-900 mg
Pirazinamida	30 mg/kg màxim 2'5 g/dia	60 mg/kg 2-3 cops /setmana màxim 3'5 g/dia
Etambutol	25 mg/kg els 2 primers mesos i seguir amb 15mg/Kg màxim 1'5 g/dia	50 mg/kg 2-3 cops/setmana màxim 3 g/dia
Estreptomicina Capreomicina Kanamicina	15 mg/kg via IM màxim 1 g/dia o 750 mg en > 50 anys o pes inferior a 50 kg	1 g 2-3 cops/setmana
Cicloserina	15 mg/kg màxim 1 g/dia	No indicat
Protionamida Etionamida	15 mg/kg màxim 1 g/dia	No indicat
PAS	200 mg/kg màxim 12 g/dia	No indicat
Moxifloxacina	400 mg/dia	No indicat
Ciprofloxacina	750 mg/12h	No indicat
Ofloxacina	400 mg/12h	No indicat
Levofloxacina	500 mg/dia	No indicat
Clofacimina	100-200 mg/dia	No indicat
Rifabutina	300 mg/dia	No indicat

**Taula 2. Principals efectes adversos dels fàrmacs antituberculosos més habituals**

Fàrmac	Efectes adversos
ISONIACIDA	Hepatitis, polineuritis, capsulitis escapulo-humeral, reaccions cutànies
RIFAMPICINA	Reaccions cutànies, trastorns gastrointestinals, colèstasi, trombocitopènia, síndrome gripal, anèmia hemolítica, insuficiència renal
PIRAZINAMIDA	Hepatitis, reaccions cutànies, artràlgies, hiperuricèmia, crisi de gota
ETAMBUTOL	Neuritis òptica, hiperuricèmia, reaccions cutànies
ESTREPTOMICINA	Ototoxicitat (principalment vestibular), reaccions cutànies, nefrotoxicitat, parestèsies bucals
CAPREOMICINA	Ototoxicitat, hipokalièmia, hipocalcèmia, hipomagnesèmia
CICLOSERINA	Trastorns de caràcter i de la personalitat, irritabilitat, cefalea, tremolors, convulsions, letargia, insomni, coma, tendència al suïcidi
ETIONAMIDA PROTIONAMIDA	Trastorns gastrointestinals, piroisi, hipersalivació, gust metàl·lic a la boca, hepatitis, artràlgies
PAS	Trastorns gastrointestinals, intolerància digestiva, reaccions cutànies, hepatitis
TIOACETAZONA	Trastorns gastrointestinals, reaccions cutànies, depressió medul·lar, hepatitis
QUINOLONES	Trastorns gastrointestinals, insomni, cefalea, reaccions cutànies
CLOFACIMINA	Hiperpigmentació de la pell, obstrucció intestinal, hemorràgia digestiva

Data de redacció: **juliol-agost 2005**

En el proper número: **Medicaments i conducció de vehicles**

**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<sup>a</sup> José Gaspar, Pilar López, Julio González, Carles Llor, Rosa Madrdejos, M<sup>a</sup> 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>