



Butlletí d'informació terapèutica

Vol. 15, núm. 10, 2003. ISSN 0213-7801
 ISSN 1579-9441 (Internet)

NOVETATS SOBRE L'ÚS TERAPÈUTIC DELS CANNABINOIDES

Dra. Marta Duran Delmàs i Dra. Dolors Capellà Hereu
 Fundació Institut Català de Farmacologia
 Universitat Autònoma de Barcelona

Introducció

El 17 de març de 2003 el Parlament de Catalunya va aprovar una resolució en la qual s'instava al Govern de la Generalitat a "impulsar projectes d'investigació sobre l'ús terapèutic de derivats del cannabis en el tractament de símptomes i malalties sobre les quals hi ha indicis o antecedents científics de la seva utilitat". Recentment s'ha aprovat a Holanda la dispensació de cannabis directament a les farmàcies i a d'altres països es fabriquen extrems de cannabis amb un contingut conegut i estandarditzat de principis actius per a projectes de recerca clínica (Sativex® al Regne Unit i Cannador® a Alemanya)^{1,2} (vegeu taula 1). Aquests extrems (no comercialitzats) permeten l'administració dels múltiples components de la planta *Cannabis sativa*, però contenen fonamentalment els dos principals principis actius, el cannabidiol (CBD) i el Δ^9 -tetrahidrocannabinol (THC). El CBD modula l'acció del THC i té per si mateix efectes terapèutics (analgèsic, antiinflamatori i antinauseòs, entre d'altres i no produeix efectes psicoactius).³ En aquest número s'actualitzen les principals dades de recerca clínica sobre el cannabis i els seus derivats (cannabinoides) que completen les revisades en un número anterior d'aquest butlletí.⁴ Aquesta informació forma part d'un informe tècnic sobre l'ús terapèutic dels cannabinoides elaborat per la Fundació Institut Català de Farmacologia a petició del Departament de Sanitat i Seguretat Social de la Generalitat de Catalunya.⁵

Eficàcia

Dolor neuropàtic

L'ús dels cannabinoides en el tractament del dolor neuropàtic s'havia basat fins ara en casos anecdòtics, els resultats d'una sèrie de casos amb nabilona i un assaig clínic amb certes limitacions metodològiques.^{5,6,7} Recentment s'han publicat els resultats de tres assaigs clínics pilot^{8,9,10} (dos d'ells en forma de comunicacions a congressos)^{8,9} (vegeu taula 2). El THC i un extret de cannabis amb diferents proporcions de THC i CBD administrats en forma d'esprai sublingual i afegits al tractament analgèsic de base, van mostrar una eficàcia analgèsica i en la milloria de la qualitat del son superior a placebo en dos assaigs clínics amb un total de 82 pacients amb lesió del plexe braquial, dolor

secundari a esclerosi múltiple (EM), lesió medul·lar o ciàtica per cirurgia espinal.^{8,9} El CT-3 o àcid ajulèmic, un anàleg sintètic d'un metabolit del THC sense efectes psicoactius, s'ha mostrat eficaç en 21 pacients amb diversos tipus de dolor neuropàtic crònic.¹⁰ Actualment hi ha com a mínim tres assaigs clínics en curs, amb nabilona, extrems d'administració per via oral i cannabis fumats en aquesta indicació (vegeu taula 2).^{2,11}

Dolor postoperatori

L'experiència del cannabis en el tractament del dolor postoperatori es basa en els resultats de dos assaigs clínics de recerca de dosis en els quals el levonantradol (un cannabinoide sintètic administrable per via intramuscular) va mostrar una eficàcia analgèsica superior a placebo en pacients amb traumatisme i dolor postoperatori¹² i en un tercer estudi en que el THC (5 mg) en dosi única administrat per via oral a les 48 hores d'una histerectomia total en 40 dones no es va mostrar eficaç.¹³ Caldrà esperar els resultats dels estudis en curs amb dosis més altes de THC (10 mg) en aquesta indicació, concretament l'estudi CANPOP (*Clinical Trial as Proof of Principle of Analgesic Effectiveness of Cannabinoids on Postoperative Pain*) finançat pel *Medical Research Council* del Regne Unit (vegeu taula 1).¹¹

Esclerosi múltiple

Les proves clíniques disponibles sobre l'eficàcia dels cannabinoides en el tractament simptomàtic de l'espasticitat muscular en pacients amb EM s'havien basat fins ara en descripcions anecdòtiques i en els resultats d'alguns assaigs clínics amb certes limitacions metodològiques (vegeu taula 3).^{14,15,16,17} El THC per via oral (en dosi única de 5-10 mg en un estudi¹⁴, i de 7,5-15 mg una o dues vegades al dia durant 5 dies en l'altre¹⁵) va produir una milloria de l'espasticitat (avaluada pels pacients) en dos assaigs clínics en un total de 22 pacients. Només el THC (5-10 mg) administrat en dosi única per via oral va donar lloc a una milloria objectivada també pels investigadors.¹⁵ Per altra banda, les mateixes dosis de THC i un extret de cannabis, ambdós administrats per via oral, no van mostrar eficàcia antiespàstica mesurada amb l'escala d'Ashworth en un assaig pilot amb 16 pacients.¹⁶ No obstant, la variable principal de l'estudi no va ser l'eficàcia, sinó la toxicitat. En el quart estudi la nabilona administrada a dosis d'1 mg cada dos dies per via oral va millorar l'espasticitat en un assaig d'un sol pacient.¹⁷ En els darrers dos estudis també es va mesurar la qualitat de vida, els símptomes urinaris i la milloria subjectiva dels pacients, amb resultats favorables als cannabinoides.^{16,17} En un altre assaig clínic pilot encreuat

l'administració sublingual d'un extret de cannabis va millorar objectivament (segons la cistometria) la hipereactivitat de la bufeta en 10 malalts amb EM.³ Altres assaigs clínics han avaluat l'eficàcia dels cannabinoides en el tractament del equilibri i el tremolor. En dos assaigs un amb cannabis fumat i l'altre amb THC per via oral sobre un total de 28 pacients, la majoria van manifestar una milloria subjectiva del tremolor bé que l'equilibri muscular i la postura avaluats pels investigadors van empitjorar en un d'ells.¹⁸

Recentment s'ha publicat l'estudi *CAMS (Cannabinoids in Multiple Sclerosis Trial)*¹⁹ un assaig clínic comparat amb placebo, en el qual el THC (Marinol®) (2,5 mg) i un extret de cannabis (Cannador®) administrats ambdós dues vegades al dia per via oral fins a un màxim de 25 mg al dia durant 15 setmanes, no han mostrat eficàcia antiespàstica segons l'escala d'Ashworth en 660 pacients amb EM. No obstant, tant els pacients tractats amb THC (Marinol®) com els que van rebre l'extret van referir milloria subjectiva de l'espasticitat, el dolor, la qualitat del son i els espasmes musculars. No es van trobar diferències quant al tremolor, la irritabilitat, la depressió i l'astènia. El grup que va rebre THC sol també va millorar la mobilitat. Els resultats coincideixen amb els d'altres estudis previs que suggereixen que els extreus de cannabis administrats tant per via oral com per via sublingual tindrien un efecte beneficiós, segons els pacients, en el tractament simptomàtic dels espasmes musculars, el dolor i la milloria de la qualitat del son.^{20,21,22} En base a aquests resultats i tenint en compte les limitacions dels tractaments disponibles,²³ s'ha suggerit que el cannabis podria ser una opció terapèutica en el tractament de l'espasticitat muscular i els espasmes dolorosos de pacients amb EM que no responen als tractaments antiespàstics o analgèsics habituals.¹¹

Altres indicacions

De moment la utilitat dels cannabinoides en el tractament simptomàtic de les alteracions del moviment com l'**epilèpsia**, la **corea de Huntington** i els símptomes de la **malaltia de Parkinson** no està clara.⁴ Estudis preliminars suggereixen que els cannabinoides podrien tenir algun paper en el tractament de les **discinèsies** secundàries a l'ús de fàrmacs dopaminèrgics en pacients amb la malaltia de Parkinson,⁴ i que millorarien els tics de la síndrome de **Gilles de la Tourette**.^{4,24} Dos assaigs clínics pilot suggereixen que el THC (Marinol®) (2,5 mg a 5 mg dos cops al dia) pot augmentar la gana, el pes i disminuir l'agitació de pacients amb **malaltia d'Alzheimer**.^{25,26}

L'antagonista cannabinoide SR141716A s'està avaluant pel tractament de l'**obesitat** i el dexamabinol (un cannabinoide sense efectes psicoactius) com a **neuroprotector**.¹¹ Recentment s'ha conclòs un assaig clínic amb 5 pacients amb **glioblastoma multiforme** en el qual s'ha avaluat l'efecte antitumoral del THC administrat intracranialment.²⁷ Caldrà esperar la publicació d'aquests estudis i dels resultats dels estudis en curs per avaluar si els cannabinoides aporten algun benefici en totes aquestes indicacions.

Noves vies d'administració

La quantitat de THC que s'absorbeix i la velocitat de l'absorció depenen de la via d'administració. Per **inhalació de fum** (en cigarrets, pipes d'aigua o vaporitzadors), l'absorció és ràpida i la quantitat absorbida depèn de la manera com es fumi (profunditat de les inspiracions i retenció del fum als pulmons) i els efectes s'inicien en pocs segons i són complets abans de mitja hora.³ Per **via oral**, la absorció es erràtica i molt variable entre els individus, la biodisponibilitat del THC és d'un 5-10%, degut a què és destruït parcialment pel suc gàstric i a què és sotmès a metabolització hepàtica de primer

pas; els efectes s'inicien entre 1/2 i 2 h després de la seva ingestió i duren de 2 a 6 h. L'administració de THC per via oral amb vehicles oliosos pot augmentar-ne la biodisponibilitat fins a un 90-95%.³ Actualment s'estan desenvolupant noves vies d'administració com la inhalada en aerosol, rectal, sublingual o transdèrmica per tal de d'augmentar la baixa biodisponibilitat de la via oral i evitar els efectes perjudicials del fum propis del cannabis fumat.³ Per **via rectal** s'ha administrat en forma d'hemisuccinat de THC. L'hemisuccinat s'hidrolitza gradualment a THC, té una biodisponibilitat aproximada del 13.5% i permet intervals d'administració de 24h.³ Per **via sublingual** s'ha administrat en forma d'esprai i de comprimits d'extreus estandarditzats de cannabis apareixent els efectes als 15 minuts.^{1,3}

Efectes adversos

Els efectes adversos del cannabis i els seus derivats depenen de la via d'administració i de la durada de l'exposició. La seva **toxicitat aguda** és molt baixa, atès l'ampli marge terapèutic. Els efectes adversos aguts afecten fonamentalment al sistema nerviós central i cardiovascular. Els efectes adversos més freqüentment descrits han estat eufòria, disforia, atacs de pànic, sedació, alteracions de la percepció, alteracions de la funció motora (atàxia, disartria i incoordinació), alteracions de la funció cognitiva, de la memòria i psicosis. Els efectes euforitzant, ansiolític i de vegades sedant del cànem poden influir en el potencial terapèutic, ja que en algunes circumstàncies poden ser percebuts com a indesitjats, i en altres com a beneficiosos. S'ha descrit tolerància als efectes subjectius del cannabis (canvis d'humor, alteració de la memòria) i als cardiovasculars. Fins ara, no s'ha pogut demostrar que les alteracions de la funció cognitiva en fumadors crònics de cannabis siguin irreversibles. També hi ha dubtes sobre si el dèficit cognitiu augmenta amb el temps d'exposició. No hi ha proves concloents que pugui produir esquizofrènia. La teoria més acceptada és que podria precipitar-ne un episodi en persones amb antecedents o exacerbar-ne els símptomes.⁴

Els cannabinoides i les dosis avaluades en els assaigs clínics publicats durant l'any 2003 han estat molt variables. En la majoria dels estudis s'ha realitzat una primera fase d'escalada de dosis en funció de l'aparició de toxicitat. El THC (2,5 a 30 mg al dia), el CT-3 (40 a 80 mg al dia) i els extreus estandarditzats de cannabis (2,5 a 120 mg al dia de THC i CBD al dia) han estat en general ben tolerats. Els efectes indesitjats més freqüents han estat sedació i somnolència. En la majoria dels estudis el pacient o bé l'investigador han identificat els períodes de tractament actiu (vegeu taula 2 i 3).

Conclusions

Comencen a acumular-se proves clíniques que suggereixen que els cannabinoides podrien ser eficaços en el tractament del dolor neuropàtic, l'espasticitat i altres símptomes de l'EM, així com en la milloria dels tics de la síndrome de Gilles de la Tourette i determinades discinèsies. Tanmateix, caldrà esperar la publicació dels resultats dels estudis en curs per avaluar el seu possible lloc en terapèutica com analgèsics i en les esmentades alteracions del moviment. Quan al tractament simptomàtic de la EM, tot i que els cannabinoides no han mostrat eficàcia segons variables objectives si poden millorar la sensació de rigidesa, el dolor i la qualitat del son i podrien ser d'utilitat en els pacients que no responen als tractaments antiespàstics disponibles que, per altra banda, no han mostrat tampoc una clara eficàcia.

Bibliografia

- GW Pharmaceuticals Home [en línia] [accedit el dia 6 de febrer de 2004]; 24. URL disponible a: <http://www.gwpharma.com>
- Institute of Clinical Research [en línia] [accedit el dia 3 de febrer de 2004]; URL disponible a http://www.ikf-berlin.de/projekte2_e.htm
- Grotenhermen F. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of cannabinoids. Clin Pharmacokinet 2003; 42: 327-60.
- Anonim. Ús terapèutic del cannabis (marihuana) i els seus derivats. Butll Inf Ter 2001; 13: 9-12.
- Duran M, Laporte JR, Capellà D. Ús terapèutic del cannabis i els seus derivats 2003. Barcelona: Informe preparat per la Fundació Institut Català de Farmacologia per el Departament de Sanitat i Seguretat Social de la Generalitat de Catalunya, 2003.
- Maurer M, Henn V, Dittrich A, Hofmann A. Delta-9-tetrahydrocannabinol shows antispastic and analgesic effects in single case double-blind trial. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci 1990; 240: 1-4.
- Maurer M, Henn V, Dittrich A, Hofmann A. delta-9-tetrahydrocannabinol shows antispastic and analgesic effects in single case double-blind trial. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci 1990; 240: 1-4.
- Nolcutt W, Prince M, Sansom C, Simmons S, Phillips C. Medicinal cannabis extract in chronic pain: overall results of 29 'N of 1' studies (CBME-1). A: Symposium on the cannabinoids 2002 [en línia] [accedit el dia 3 de febrer de 2004]; 55 (165). URL disponible a: <http://www.cannabinoidsociety.org/HTML/ICRS.2002.symposium.pdf>
- Berman J, Lee J, Cooper M, Cannon A, Sach J. Efficacy of two cannabis-based medicinal extracts for relief of central neuropathic pain from brachial plexus avulsion: results of a randomised controlled trial. Abstracts from the Pain Society Annual Meeting in Glasgow 1-4 april 2003. Anaesthesia 2003; 58: 936-40.
- Karst M, Salim K, Burstein S, Conrad I, Hoy L, Schneider U. Analgesic effect of the synthetic cannabinoid CT-3 on chronic neuropathic pain. JAMA 2003; 290: 1757-62.
- Baker D, Pryce G, Giovannoni G, Thompson AJ. The therapeutic potential of cannabis. Lancet Neurol 2003; 2: 291-8.
- Jain AK, Ryan JR, McMahon FG, Smith G. Evaluation of intramuscular levonandradol and placebo in acute postoperative pain. J Clin Pharmacol 1981; 21(suppl 8-9): S320-26.
- Buggy DJ, Toogood L, Maric S, Sharpe P, Lambert DG, Rowbotham DJ. Lack of analgesic efficacy of oral delta-9-tetrahydrocannabinol in postoperative pain. Pain 2003; 106: 169-72.
- Petro DJ, Ellenberger Jr C. Treatment of human spasticity with delta 9-tetrahydrocannabinol. J Clin Pharmacol 1981; 21(8-9 Suppl): 413S-6S.
- Ungerleider JT, Andrysiak T, Fairbanks L, Ellison GW, Myers LW. Delta-9-THC in the treatment of spasticity associated with multiple sclerosis. Adv Alcohol Subst Abuse 1987; 7: 39-50.

- Killestein J, Hoogervorst EL, Reif M, Kalkers NF, Van Loenen AC, Staats PG, et al. Safety, tolerability, and efficacy of orally administered cannabinoids in MS. Neurology 2002; 58: 1404-7.
- Martyn CN, Illis LS, Thom J. Nabilone in the treatment of multiple sclerosis. Lancet 1995; 345: 579.
- Pertwee RG. Cannabinoids and multiple sclerosis. Pharmacol Ther 2002; 95: 165-74.
- Zajicek J, Fox P, Sanders H, Wright D, Vickery J, Nunn A et al. Cannabinoids for treatment of spasticity and other symptoms related to multiple sclerosis (CAMS study): multicentre randomised placebo-controlled trial. Lancet 2003; 362: 1517-26.
- Vaney C, Heinzl-Gutenbrunner M. Efficacy, safety and tolerability of an orally administered cannabis extract in treatment of spasticity in patients with multiple sclerosis: a randomized, double blind, placebo-controlled, crossover study. Multiple sclerosis ECTRIMS 2003; 9: S14 (resum).
- Rog D, Young CA. Randomized controlled trial of cannabis-based medicinal extracts in the treatment of neuropathic pain due to multiple sclerosis. Multiple sclerosis ECTRIMS 2003; 9: S25 (resum).
- Wade DT, Robson P, House H, Makela P, Aram J. A preliminary controlled study to determine whether whole-plant cannabis extracts can improve intractable neurogenic symptoms. Clin Rehabil 2003; 17: 21-29.
- Shakespeare DT, Young CA, Boggild M. Anti-spasticity agents for multiple sclerosis (Cochrane Review). The Cochrane Library, Issue 4, 2000.
- Muller-Vahl KR, Schneider U, Prevedel H, Theloe K, Kolbe H, Daldrup T et al. Delta 9-tetrahydrocannabinol (THC) is effective in the treatment of tics in Tourette syndrome: a 6-week randomized trial. J Clin Psychiatry 2003; 64: 459-65.
- Volicer L, Stelly M, Morris J, McLaughlin J, Volicer BJ. Effects of dronabinol on anorexia and disturbed behavior in patients with Alzheimer's disease. Int J Geriatr Psychiatry 1997; 12: 913-9.
- Ross JS, Shua-Haim JR. Open label study of dronabinol in treatment of refractory agitation in Alzheimer's disease: a pilot study. Program and abstracts of 34th Congress of ASCP [en línia] 2003 Novembre 14. EurekAlert [accedit el dia 25 de novembre de 2003]; 1 (1). URL disponible en
- Guzmán M. Cannabinoids: Potential anticancer agents. Nat Rev Cancer 2003; 3: 745-55.
- Anonim. GW Pharma looks for cannabis partner. Scrip 2003; 2818: 8.

Taula 1. Preparats cannabinoides disponibles per a investigació clínica en altres països

Especialitats/principis actius	Indicacions aprovades	Indicacions avaluades	Assaigs clínics en curs
Sativex^{®a} 2,5 mgTHC/ 2,5 mg CBD i un 5% d'altres cannabinoides per puff (100µl) esprai sublingual	Cap ^b	Tractament simptomàtic de la esclerosi múltiple ^a Dolor neuropàtic ^a	Dolor postoperatori Dolor oncològic Artritis reumatoide Malaltia inflamàtoria intestinal
Cannador^a Comprimits amb 2,5 mg THC/1,25 mg CBD i un 5% d'altres cannabinoides	cap	Tractament simptomàtic de l'esclerosi múltiple	Síndrome anorèxia caquèxia Dolor postoperatori (CANPOP) Neuràlgia post-herpètica
CT3 o àcid ajulèmic (anàleg del THC) càpsules 40 mg	cap	Dolor neuropàtic	
Dexanabinol[®] (HU211) 1 vial 150 mg	cap	Neuroprotecció (fasell) (traumatisme craneoencefàlic)	Neuroprotecció (fase III) (traumatisme craneoencefàlic)
Marinol[®] (dronabinol) càpsules de 2,5 mg	Síndrome d'anorèxia caquèxia Nàusees i vòmits secundaris a la quimioteràpia	Agitació malaltia d'Alzheimer Tics síndrome de Gilles de la Tourette	Tics síndrome de Gilles de la Tourette
Nabilone[®] (nabilone) càpsules d'1 mg	Nàusees i vòmits secundaris a la quimioteràpia	Discinèsies secundàries a levodopa	Dolor neuropàtic

^a Els fabricants de Sativex i Cannador han registrat el nom d'aquests productes al Regne Unit i a Alemanya respectivament. No obstant, no estan comercialitzats.

^b Segons GW Pharmaceuticals els resultats dels assaigs clínics en l'esclerosi múltiple i dolor neuropàtic són positius. No obstant encara no han estat publicats a revistes mèdiques. En base aquests resultats té previst comercialitzar el seu producte al 2004 per aquestes indicacions.

Taula 2. Nous assaigs clínics en dolor neuropàtic

Referència	Disseny	Cannabinoides ^d	Eficàcia	Toxicitat
Nolcutt et al ^f	n=34 disseny n=1, a doble cec i aleatoritzat	THC:CBD s.l ^f THC s.l ^f 12 setmanes	EAV THC:CBD=THC >PBO	THC=THC:CBDPBO
Berman et al ^g	n=48 Encruat a doble cec i aleatoritzat	THC:CBD s.l ^f THC s.l ^f 2 setmanes	EAV THC:CBD=THC>PBO	No informació
Karts M et al ^h	n=21 Encruat a doble cec i aleatoritzat	CT-3 80 mg v.o 3 dies	EAV CT-3 >PBO	CT-3=PBO

^c Les dosis totals no apareixen en la publicació.

THC: Δ⁹ tetrahidrocannabinol; THC:CBD: extret de cannabis amb 25 mg/ml de THC y 25 mg/ml CBD i menys d'un 5% d'altres cannabinoides administrats en forma d'esprai sublingual (100 µl/puff); CT-3: àcid ajulèmic; PBO: placebo; v.o: via oral; s.l: via sublingual; EAV: escala analògica visual

Taula 3. Assaigs clínics en el tractament de l'espasticitat en pacients amb EM

Referència	Disseny	Cannabinoides ^d	Eficàcia	Toxicitat ^e
Petro <i>et al.</i> ¹⁴	n=9 Encreuat a doble cec i aleatoritzat	THC 5-10mg al dia dosis única	Escala d'espasticidad THC>PBO	THC=PBO
Ungerleider <i>et al.</i> ¹⁵	n=13 Encreuat a doble cec i aleatoritzat	THC 2,5 a 30 mg durant 5 dies	Escala d'espasticidad THC=PBO Avaluació subjectiva THC>PBO	THC>PBO
Martyn <i>et al.</i> ¹⁷	n=1 A doble cec i aleatoritzat	Nabilona 1mg/48h durant 2 setmanes	Freqüència dels espasmes musculars nabilona>PBO	sedació lleu amb nabilona
Killestein <i>et al.</i> ¹⁶	n=16 Encreuat a doble cec i aleatoritzat	THC 5-10 mg al dia THC:CBD (2 a 4 càpsules al dia) durant 2 setmanes	Escala d'Ashworth THC=THC:CBD =PBO	THC:CBD>PBO=THC
Zajicek J <i>et al.</i> ¹⁹	n=660 Grups paral·lels a doble cec i aleatoritzat	THC 5-25 mg al dia THC:CBD (2 a 10 càpsules al dia) durant 15 setmanes	Escala d'Ashworth THC=THC:CBD=PBO Milloria subjectiva de la espasticidad THC=THC:CBD>PBO Mobilitat THC>PBO=THC:CBD	THC:CBD=THC=PBO

^d Tots els tractaments es van administrar per via oral.

^e No retirades per efectes adversos excepte una psicosis aguda en l'estudi de Killestein *et al.*

PBO: placebo; THC: Δ9 -tetrahidrocannabinol; CBD: cannabidiol; THC: CBD (Cannador®): extret de cannabis amb 2,5mg de THC+1,25mg de CBD i menys d'un 5% d'altres cannabinoides per càpsula.

Data de redacció: **desembre 2003**

En el proper número: **Nous antihistamínics H1**

Butlletí d'informació terapèutica del Departament de Sanitat i Seguretat Social de la Generalitat de Catalunya.

Director Eugeni Sedano i Monasterio. **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, Antoni Gilabert, Julio González, Carles Llor, Rosa Madrdejós, M^a Antònia Mangues, 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

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/sanitat> (Apartat de Farmàcia - Informació per als professionals)