

Sumario

ANTIPSIKÓTICOS ATÍPICOS: ¿PRESENTAN VENTAJAS?

■ INTRODUCCIÓN

■ EFICACIA DE LOS FÁRMACOS ANTIPSIKÓTICOS

- Esquizofrenia y otros trastornos psicóticos.
- Episodios maníacos asociados al trastorno bipolar.
- Síntomas psicóticos y trastornos de la conducta en la demencia.
- Otras patologías en estudio.

■ EFECTOS ADVERSOS

■ INTERACCIONES

■ CONCLUSIONES

■ BIBLIOGRAFÍA

ANTIPSIKÓTICOS ATÍPICOS: ¿PRESENTAN VENTAJAS?

1. INTRODUCCIÓN

En la clasificación de la cuarta edición del Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales (DSM-IV) se define "Esquizofrenia y otros trastornos psicóticos" como trastornos mentales que presentan como característica definitoria la presencia de síntomas psicóticos, considerando como tales las ideas delirantes y las alucinaciones manifiestas, debiendo presentarse estas últimas en ausencia de conciencia de su naturaleza (1). La evolución de la esquizofrenia es generalmente crónica, cursando con episodios caracterizados por alteraciones graves del pensamiento, la percepción y el lenguaje, afectando la relación social y la afectividad de los enfermos (2). Las estimaciones de su prevalencia según los diversos estudios, varían desde el 0,2 al 2% (1).

La esquizofrenia cursa con "síntomas positivos" como alucinaciones y delirios y con "síntomas negativos" como apatía, pérdida de emociones, empobrecimiento del lenguaje y aislamiento social (3). Los síntomas negativos predominan en un tercio de los pacientes con esquizofrenia, y se asocian con peor pronóstico a largo plazo, así como a una mayor resistencia al tratamiento farmacológico (2).

El objetivo del tratamiento es múltiple: reducir la sintomatología, facilitar la reintegración social, prevenir las recaídas y minimizar los efectos adversos; y desde un punto de vista farmacológico se basa en la utilización de antipsicóticos. En la década de los años 50 se desarrollaron los antipsicóticos "clásicos o convencionales", fármacos con eficacia demostrada especialmente en el control de los síntomas positivos, pero cuya utilidad se ve limitada por una elevada incidencia de efectos secundarios, eficacia insuficiente frente a los síntomas negativos y falta de respuesta en determinados pacientes (2). En 1990 se comercializó la clozapina, que dio origen a un nuevo tipo de neurolepticos llamados "atípicos", del que en nuestro país se encuentran autorizados desde hace algunos años: clozapina, olanzapina, risperidona, quetiapina y más recientemente, amisulprida y ziprasidona.

2. EFICACIA DE LOS FÁRMACOS ANTIPSIKÓTICOS

a) Esquizofrenia y otros trastornos psicóticos

Los antipsicóticos atípicos, como grupo, producen mejores resultados en los ensayos clínicos en las escalas de síntomas negativos en comparación con los clásicos, pero la falta de estudios en pacientes con sintomatología predominantemente negativa, la dificultad para diferenciar síntomas negativos primarios de secundarios, y el desconocimiento sobre si la mejoría en las puntuaciones de las escalas utilizadas significa un cambio real en la vida del paciente, impiden sacar conclusiones sobre su significado en la práctica clínica diaria (4).

En la mayoría de los ensayos clínicos aleatorizados (ECA), los antipsicóticos atípicos han sido comparados frente a dosis elevadas de haloperidol, lo que ha hecho surgir dudas sobre su supuesta superioridad en cuanto a su menor incidencia de efectos extrapiramidales. Sin embargo en un metaanálisis del trata-

miento farmacológico de la esquizofrenia (12.649 pacientes en 52 ECA) se observó que con dosis menores o iguales a 12 mg/día de haloperidol, los antipsicóticos atípicos no presentaron beneficios en términos de eficacia o de tolerabilidad en general, aunque sí causaron menos efectos secundarios extrapiramidales. No obstante, no se observó menor tasa de abandono del tratamiento con los antipsicóticos atípicos (5).

En otro metaanálisis (2.320 pacientes en 31 ECA) se comparó la eficacia y seguridad de los antipsicóticos atípicos frente a antipsicóticos clásicos de baja potencia (fundamentalmente clorpromazina y tioridacina); únicamente clozapina se asoció con menos efectos extrapiramidales y mayor eficacia que los antipsicóticos clásicos. Dosis menores de 600 mg/día de clorpromazina o equivalentes no presentaron mayor riesgo de efectos extrapiramidales que los antipsicóticos atípicos. Como grupo, los antipsicóticos atípicos resultaron moderadamente más eficaces que los antipsicóticos clásicos de baja potencia. Además no se observaron diferencias en cuanto a abandono del tratamiento (6).

CLOZAPINA

En una revisión sistemática (2.530 pacientes aleatorizados en 30 ECA) se observó que clozapina producía superior mejoría clínica y menos recaídas que los antipsicóticos clásicos en el tratamiento de la esquizofrenia, aunque el riesgo de discrasias sanguíneas a largo plazo era hasta del 7%. La mejoría se objetivó en escala de síntomas, pero no en funcionalidad, y fue más pronunciada en enfermos resistentes al tratamiento. No se observaron diferencias en cuanto a abandono del tratamiento (7).

En nuestro país la clozapina debe utilizarse de forma restringida para la indicación de esquizofrenia, dentro de un protocolo que exige la realización de controles hematológicos periódicos con el fin de vigilar la aparición de discrasias sanguíneas (8).

OLANZAPINA

Cuatro revisiones sistemáticas en las que se comparó la eficacia y seguridad de olanzapina frente a antipsicóticos clásicos encontraron evidencia limitada de que olanzapina pudiera ser más eficaz, y buena evidencia de que olanzapina tiene menos efectos secundarios (9).

Otras cuatro revisiones sistemáticas no encontraron evidencia de que olanzapina sea más eficaz que otros antipsicóticos atípicos (9).

RISPERIDONA

Cuatro revisiones sistemáticas mostraron una evidencia limitada de que risperidona sea más eficaz que los antipsicóticos

clásicos (principalmente haloperidol) en pacientes con esquizofrenia, observando que risperidona a bajas dosis, produce menos efectos adversos extrapiramidales; además el efecto puede ser atribuible a la utilización de los antipsicóticos clásicos a diferentes dosis (9).

En tres revisiones sistemáticas no se observaron diferencias entre risperidona y otros antipsicóticos atípicos (9).

QUETIAPINA

En 3 revisiones sistemáticas (2.661 pacientes en 15 ECA) no se observaron diferencias significativas entre quetiapina y los antipsicóticos convencionales en el tratamiento de la esquizofrenia, con respecto a la mejora del estado global y al estado mental de los pacientes, pero sí una reducción de acatisia y parkinsonismo. Las altas tasas de abandono en los estudios a corto plazo de quetiapina son un problema importante que dificulta la interpretación de los resultados (5, 9, 10).

AMISULPRIDA

Comparada con antipsicóticos convencionales, amisulprida es más eficaz y mejora el estado global, el estado mental general y los síntomas negativos de la esquizofrenia. Respecto a los síntomas positivos, amisulprida es tan eficaz como los convencionales y produce menos efectos adversos extrapiramidales (aunque pueden ser debidos a las diferencias de dosis) (9, 11).

Los pocos estudios publicados en los que se compara con otros antipsicóticos atípicos, no han mostrado diferencias destacables entre ellos (9, 12).

ZIPRASIDONA

En una revisión de 4 ECA con una duración menor a 6 semanas, no se encontraron diferencias significativas respecto a los antipsicóticos convencionales en cuanto a mejoría en el estado mental, pero sí menos efectos adversos extrapiramidales. Sin embargo, puede causar más náuseas y vómitos que los antipsicóticos clásicos y no hay datos que sugieran que sea diferente a otros compuestos atípicos (9, 13).

b) Episodios maníacos asociados al trastorno bipolar

En 2 ECA (363 pacientes) en los que se comparó la eficacia de olanzapina frente a valproato en pacientes en fase de manía aguda, se observó que olanzapina fue más eficaz que valproato (14). La olanzapina ha demostrado también ser más eficaz que el placebo, y similar al haloperidol en el control de la fase maniaca (15).

En varios ensayos clínicos se ha demostrado la eficacia de risperidona en el control de la fase maniaca.

La eficacia de los antipsicóticos atípicos parece similar a la de los convencionales.

c) Síntomas psicóticos y trastornos de la conducta en la demencia

La psicosis en los pacientes con demencia tipo Alzheimer consiste típicamente en alucinaciones y delirios. El tratamiento debería basarse en el potencial daño que pueden causar los síntomas al paciente o a su cuidador e incluye tanto tratamientos farmacológicos como no farmacológicos. En el caso de pacientes con conductas no agresivas debería considerarse la actuación sobre el entorno. En los pacientes con conducta agresiva, puede requerirse tratamiento farmacológico (16).

La mayoría de los estudios para evaluar la eficacia de las diferentes alternativas terapéuticas son ensayos clínicos de pequeño tamaño o series de casos, cuyos resultados son difíciles de interpretar por la utilización de diferentes agentes, diferentes variables de eficacia y escalas no validadas (17).

En 2 metaanálisis de ECA en los que se comparaban antipsicóticos clásicos frente a placebo se concluyó que, aunque limitada, la eficacia de los antipsicóticos convencionales es superior a placebo. Ningún fármaco fue más eficaz que el resto (17, 18).

En un informe elaborado por la Agencia Canadiense de Evaluación de Tecnología Sanitaria, se comparó la eficacia y seguridad de los antipsicóticos atípicos en el tratamiento de la agitación asociada a la demencia, con las siguientes conclusiones (19):

- Risperidona presentó eficacia similar a haloperidol en un periodo de 12 semanas, aunque los pacientes que recibieron haloperidol presentaron más efectos extrapiramidales.
- La evidencia de la eficacia de olanzapina y risperidona respecto a placebo en un período de 6 a 12 semanas fue variable; los ECAs más recientes mostraron beneficio mientras que los más antiguos, no.

Risperidona es el único antipsicótico atípico aprobado en trastornos psicóticos y conductuales asociados a la demencia.

Aspectos a tener en cuenta en el uso de antipsicóticos en el anciano:

Como regla general en el anciano, especialmente si hay demencia, deben utilizarse dosis bajas de antipsicóticos e incrementarlas lentamente. Los síntomas pueden responder en una semana, pero se requiere una prueba mínima de 2-4 semanas. Debe considerarse la disminución de la dosis tras varios meses de estabilidad clínica. Si la respuesta a la dosis inicial es inadecuada, puede aumentarse ésta mientras lo permitan los efectos secundarios (16).

Debería evitarse el uso de antipsicóticos que presentan actividad anticolinérgica, ya que podrían empeorar la confusión y agitación del anciano.

d) Otras patologías en estudio

Actualmente se está investigando la eficacia de los antipsicóticos en otras patologías como el trastorno obsesivo-compulsivo, la enfermedad de Alzheimer, etc.

3. EFECTOS ADVERSOS

La principal ventaja de los antipsicóticos atípicos frente a los convencionales radica en su mejor perfil de seguridad, al presentar una menor incidencia de efectos extrapiramidales (acatisia y distonias especialmente) y discinesia tardía. Sin embargo, los atípicos no están exentos de efectos adversos y su utilización requiere considerar el riesgo de aumento de peso (que favorece el incumplimiento) y la presencia de factores de riesgo tales como el antecedente de convulsiones (2). **Ver tabla 2.**

Otros efectos adversos:

El **síndrome neuroléptico** maligno es una complicación rara (0,5-1%), pero grave del tratamiento con antipsicóticos. Se caracteriza por rigidez muscular, hipertermia, trastorno del nivel de conciencia, disfunción autonómica, leucocitosis y aumento de CPK. Aunque hasta ahora sólo se han descrito algunos casos posiblemente asociados a diversos antipsicóticos atípicos, se recomienda vigilar la aparición de cualquier síntoma sugestivo del cuadro en los pacientes tratados con estos fármacos (3).

Algunos datos sugieren que los pacientes con esquizofrenia presentan una prevalencia de **diabetes mellitus** superior a la de la población general, pero no se conoce bien la causa. Recientemente se han descrito casos de hiperglucemia y de diabetes asociados al uso de antipsicóticos atípicos, sobre todo con clozapina y olanzapina. En los pacientes incluidos en los ensayos clínicos con olanzapina, su incidencia se ha situado entre un 0,1-1%, pero en estudios observacionales se ha registrado una incidencia mucho más alta. Por todo ello, sería recomendable controlar periódicamente el peso y la glucemia en los pacientes en tratamiento con antipsicóticos atípicos (25).

Los antipsicóticos atípicos no están exentos de efectos adversos.

Risperidona debe utilizarse con precaución en pacientes con enfermedad cardiovascular, debido a que en 2 ECA en pacientes ancianos con demencia se ha constatado una mayor proporción de **accidentes cerebrovasculares** (19, 20).

Se ha descrito la aparición de **miocarditis** en 0,1% de los pacientes en tratamiento con clozapina, no habiéndose establecido relación con la dosis (8).

Tabla 1.
INDICACIONES AUTORIZADAS DE LOS ANTIPSICÓTICOS ATÍPICOS (8, 15, 20-23)

	CLOZAPINA LEPONEX®	OLANZAPINA ZYPREXA®	RISPERIDONA RISPERDAL®	QUETIAPINA SEROQUEL®	AMISULPRIDA SOLIAN®	ZIPRASIDONA ZELDOX®
ESQUIZOFRENIA	Esquizofrenia resistente. Tratamiento de pacientes esquizofrénicos que presentan reacciones neurológicas graves y no tratables con otros fármacos antipsicóticos.	Esquizofrenia	Psicosis esquizofrénicas agudas y crónicas con síntomas positivos y/o negativos notables.	Esquizofrenia	Esquizofrenia	Esquizofrenia
EPISODIOS MANÍACOS ASOCIADOS A TRASTORNOS BIPOLARES		Episodio maníaco moderado o severo	Indicada como medicación concomitante de los estabilizadores del estado de ánimo.			
DEMENCIA			Tratamiento de pacientes con demencia con marcados síntomas psicóticos o alteraciones conductuales tales como agresión o trastornos de la actividad.			
OTRAS	Trastornos psicóticos en la enfermedad de Parkinson (cuando haya fallado el tratamiento estándar).					

4. INTERACCIONES

- **Interacciones farmacodinámicas:** Con los fármacos psicoactivos dotados de efecto sedante (benzodicepinas, antidepresivos, alcohol), efecto anticolinérgico (antidepresivos, antiparkinsonianos, antihistamínicos) y antidopaminérgicos (metoclopramida). La consecuencia es una potenciación del efecto sedante y deterioro del rendimiento psicomotor y/o de los efectos anticolinérgicos (confusión, etc.) Algunos antipsicóticos pueden interactuar con los anticonvulsivantes.
- **Interacciones farmacocinéticas:** Algunos antipsicóticos se metabolizan en el citocromo P-450, pudiendo producirse interacciones con fármacos que se metabolizan en el mismo sistema enzimático como algunos antidepresivos tricíclicos, beta-bloqueantes, antiarrítmicos, antitusígenos o antagonistas del calcio. Fármacos inductores del metabolismo, como carbamacepina o fenitoína pueden disminuir los niveles plasmáticos de antipsicóticos. Por el contrario, inhibidores del metabolismo como fluoxetina, ketoconazol, macrólidos, podrían producir un importante aumento de los niveles de antipsicóticos (26).

- La administración de antipsicóticos que alargan el intervalo QT está especialmente contraindicada en pacientes que reciben otros fármacos que también lo alargan (antiarrítmicos de clase Ia y III, quinolonas, etc.) (23, 24). Se ha observado que la **prolongación del intervalo QT** es mayor en pacientes tratados con ziprasidona; por ello, no debería administrarse con fármacos que prolonguen el intervalo QT, estando su administración contraindicada en casos de infarto agudo de miocardio reciente, insuficiencia cardíaca congestiva o en pacientes que estén tomando antiarrítmicos (23).

5. CONCLUSIONES

- **La eficacia de los antipsicóticos atípicos parece similar a la de los convencionales en el tratamiento de la esquizofrenia.**
- Los antipsicóticos atípicos se han asociado a una menor incidencia de efectos adversos extrapiramidales que los convencionales. Aunque en la mayoría de los ensayos clínicos se han comparado con haloperidol a dosis rela-

Tabla 2.
EFFECTOS SECUNDARIOS DE LOS ANTIPSICÓTICOS (Modificada de 2, 3, 4, 24, 25)

		CONVEN- CIONALES	CLOZAPINA	OLANZAPINA	RISPERIDONA	QUETIAPINA	AMISULPRIDA	ZIPRASIDONA
SNC	Efectos extrapiramidales	+++	0 a +/-	+	++	+/-	++	+
	Discinesia tardía	+++	0	+	0 a +/-	+/-	?	?
	Sedación	+ a +++	+++	++	+	+++	0 a +	++
	Convulsiones	0 a +	++	+/-	+/-	+/-	0 a +	++
Cardio- vascu- lares	Hipotensión ortostática	+ a +++	+++	+	+	+	+	+
	Prolongación del intervalo QTc	+	+	0 a +	0 a +	0 a +	0	+
Otros	Agranulocitosis	+/-	+++	0	0	0	0	0
	Anticolinérgicos	+ a +++	+++	++	0	+ a ++	+	0
	Aumento de peso	+ a ++	+++	+++	++	++	+ a ++	+/-
	Incremento transaminasas (GOT/GPT)	+/-	+	+/-	+/-	+/-	+/-	?
	Incremento niveles de prolactina	++ a +++	0	0 a +	0 a ++	0 a +	0 a ++	+

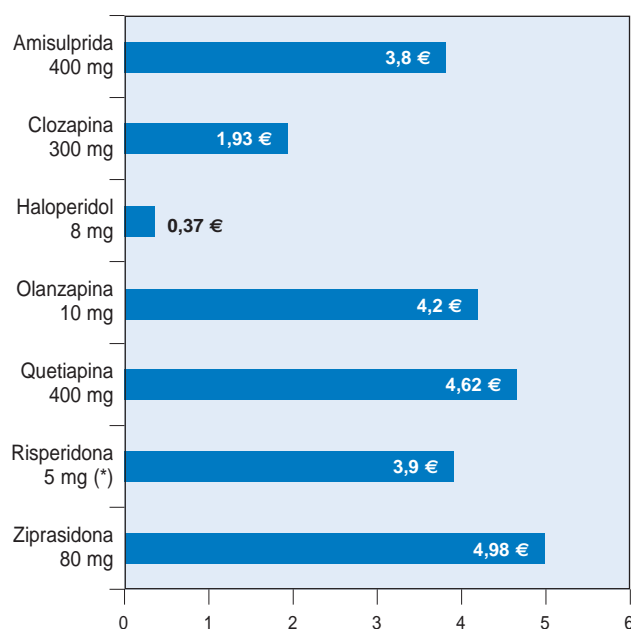
0 sin diferencia significativa frente a placebo; +/- mínimo; + leve; ++ moderado; +++ grave; ? datos disponibles insuficientes.

tivamente altas, **no se observan diferencias en las tasas de abandono del tratamiento.** También hay que considerar la posible aparición de otros efectos adversos asociados a los antipsicóticos atípicos, con una frecuencia similar o superior a la de los convencionales.

- No se puede recomendar un antipsicótico atípico de elección. La eficacia de todos es prácticamente la misma, pero hay una gran variabilidad individual de la respuesta. **La selección depende de los efectos secundarios y de la respuesta previa favorable.**
- **Las evidencias disponibles no parecen suficientes para establecer definitivamente cuál es el papel actual de los antipsicóticos atípicos en el tratamiento de los trastornos psicóticos;** no se aconseja modificar el tratamiento en pacientes adecuadamente controlados con un antipsicótico convencional, siempre que no aparezcan efectos adversos inaceptables.
- Todos los antipsicóticos atípicos está autorizados en la esquizofrenia. Únicamente olanzapina y risperidona tienen la indicación autorizada en el control de la fase maníaca del trastorno bipolar. Por otra parte, risperidona es el único antipsicótico atípico que tiene la indicación autorizada en el tratamiento de pacientes con demencia con marcados síntomas psicóticos o alteraciones conductuales tales como agresión o trastornos de la actividad.

Tabla 3.
COSTE TRATAMIENTO/DÍA DE LOS ANTIPSICÓTICOS

Las dosis que se han tomado para comparar son las DDD: Dosis Diarias Definidas (Nordic Council of Medicines - año 2003)



(*) Las dosis de risperidona en la demencia son menores que en esquizofrenia (0,5-2 mg/día)

AGRADECIMIENTOS

Agradecemos al Dr. Juan Medrano (médico psiquiatra del C.S.M Gasteiz-Centro) y a la Dra. Ana Gonzalez-Pinto (jefe clínico de Psiquiatría del Hospital Santiago Apóstol de Vitoria), la revisión del texto así como sus acertados comentarios y sugerencias.

BIBLIOGRAFÍA

- López-Ibor JJ. *DSM-IV: Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales*. Barcelona: Masson; 1995: 908.
- Anónimo. *Antipsicóticos atípicos: ¿ventajas frente a los convencionales?*. *Boletín Terapéutico Andaluz* 2002; 18: 13-16. <http://www.easp.es/cadime>.
- Anónimo. *Perfil de toxicidad de los antipsicóticos atípicos*. *Butletí Groc* 2002; 15: 1-4. <http://www.icf.uab.es>.
- Ortiz Lobo A, De la Mata Ruiz I. *Nuevos antipsicóticos*. *Inf Ter Sist Nac Salud* 2001; 25: 1-8. <http://www.msc.es/farmacia/infmedic>.
- Geddes J, Freemantle N, Harrison P, Bebbington P. *Atypical antipsychotics in the treatment of schizophrenia: systematic overview and meta-regression analysis*. *BMJ* 2000; 321: 1371-1376.
- Leucht S, Wahlbeck K, Hamann J, Kissling W. *New generation antipsychotics versus low-potency conventional antipsychotics: a systematic review and meta-analysis*. *Lancet* 2003; 361: 1581-89.
- Wahlbeck K, Cheine M, Essali A et al. *Evidence of Clozapine's Effectiveness in Schizophrenia: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Trials*. *Am J Psychiatry* 1999; 156: 990-999.
- Ficha técnica de Leponex® (laboratorio Novartis Farmacéutica).
- Nadeem Z, McIntosh A, Lawrie S. *Schizophrenia*. En: *Clinical Evidence. The international source of the best available evidence for effective health care*, 8 Issue. London: BMJ Publishing Group; 2002: 1020-1042.
- Srisurapanont M, Disayavanish C, Taimkaew K. *Quetiapine for schizophrenia (Cochrane Review)*. In: *The Cochrane Library, Issue 2, 2003*. Oxford: Update Software.
- Mota Neto JIS, Lima MS, Soares BGO. *Amisulpride for schizophrenia (Cochrane Review)*. In: *The Cochrane Library, Issue 2, 2003*. Oxford: Update Software.
- Leucht S, Pitschel-Walz G, Engel RR, Kissling W. *Amisulpride, an unusual "atypical" antipsychotic: a meta-analysis of randomized controlled trials*. *Am J Psychiatry* 2002; 159: 180-190.
- Bagnall AM, Lewis RA, Leitner ML. *Ziprasidone for schizophrenia and severe mental illness (Cochrane Review)*. In: *The Cochrane Library, Issue 2, 2003*. Oxford: Update Software.
- Macritchie K, Geddes JR, Scott J, Haslam D, de Lima M, Goodwin G. *Valproate for acute mood episodes in bipolar disorder*. In: *The Cochrane Library, Issue 2, 2003*. Oxford: Update Software.
- Ficha técnica de Zyprexa® (laboratorio Lilly).
- Defilippi JL, Crismon ML. *Antipsychotic agents in patients with dementia*. *Pharmacotherapy* 2000; 20 (1):23-33.
- Schneider LS, Pollock VE, Lyness SA. *A metaanalysis of controlled trials of neuroleptic treatment in dementia*. *J Am Geriatr Soc* 1990; 38: 553-563.
- Lancôt KL, Best TS, Mittmann N et al. *Efficacy and safety of neuroleptics in behavioral disorders associated with dementia*. *J Clin Psychiatry* 1998; 59: 550-61.
- Pwee KH, Shukla VK, Herrmann N, Skidmore B. *Novel antipsychotics for agitation in dementia*. *March* 31, 2003. <http://www.ccohta.ca>
- Ficha técnica de Risperdal® (laboratorio Janssen-Cilag).
- Ficha técnica de Seroquel® (laboratorio Astra-Zeneca).
- Ficha técnica de Solian® (laboratorio Sanofi-Synthelabo).
- Ficha técnica de Zeldox® (laboratorio Pfizer).
- Carnahan RM, Lund BC, Perry PJ. *Ziprasidone, a new atypical antipsychotic drug*. *Pharmacotherapy* 2001; 21(6): 717-730.
- Wirshing DA. *Adverse effects of atypical antipsychotics*. *J Clin Psychiatry* 2001; 62 (supl 21): 27-30.
- Baldessarini RJ, Tarazi FI. *Drugs and the treatment of Psychiatric Disorders*. In: *Hardman JG, Limbird LE eds. Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics*. 10 th ed. Nueva York: McGraw-Hill; 2001: 485-520.

Fecha revisión bibliográfica: Mayo 2003

Galdera, iradokizun edo parte-hartze lanak nori zuzendu / Para consultas, sugerencias y aportaciones dirigirse a: zure komarkako farmazilaria / el farmacéutico de su comarca o CEVIME/MIEZ - Tel. 945 01 92 66 - E-mail: cevime-san@ej-gv.es

Idazkuntza Batzordea / Consejo de Redacción: José Ramón Agirrezabala, Iñigo Aizpurua, Iciar Alfonso, Izaskun Aranzegi, María Armendáiz, Maitte Callén, Aritxu Ebeberria, Julia Fernández, Susana Fernández, Iñaki García, Juan José Iglesias, Josune Iribar, Jesús Iturralde, Nekane Jaio, Itxasne Lekue, Javier Martínez, Javier Meana, Carmela Mozo, Elena Olloquegui, Elena Ruiz de Velasco, Rita Sainz de Rozas, Elena Valverde.

ISSN: 1575054-X
D.L.: BI-587-99



Osakidetza
Servicio vasco de salud



OSASUN SAILA
DEPARTAMENTO DE SANIDAD