

UTILIZACIÓN PRUDENTE DE QUETIAPINA EN ANCIANOS

Arroyo Pineda V¹, de la Hija Díaz MB¹, García Díaz-Guerra MR¹, Pérez Veiga JP²
Servicio de Farmacia de Atención Primaria. GAI Talavera de la Reina. ¹ Área de Farmacia SESCAM²

La quetiapina es el antipsicótico de mayor consumo en receta en nuestra Comunidad Autónoma, con más de trece mil pacientes tratados en el 2018, de los cuales el 57 % eran mayores de 65 años. Está indicada en el tratamiento de la esquizofrenia, el trastorno bipolar y en episodios depresivos mayores en pacientes con trastorno bipolar que no han tenido una respuesta óptima a los antidepresivos en monoterapia. Su utilización en indicaciones distintas a las autorizadas en ficha técnica es habitual en pacientes ancianos. Los riesgos asociados a su uso en esta población, y las incertidumbres en cuanto a su beneficio, requieren de una particular prudencia.

¿CÓMO ACTÚA LA QUETIAPINA?

Los neurolépticos (del griego *neuro*=nervio y *lepto*=atar; ata o bloquea el cerebro, lo aísla) son antagonistas de los receptores dopaminérgicos D₂. Inducen un “estado de desactivación”, reduciendo la actividad física (movimientos lentos, inexpresividad facial) y mental (inhibición de la coordinación, la atención, el aprendizaje y la memoria), y así alivian la perturbación y la activación mental propias de la enfermedad (1).

La quetiapina es un antipsicótico atípico o de segunda generación y, como tal, además de sobre receptores dopaminérgicos D₂, interacciona sobre un rango más amplio de receptores, entre ellos los serotoninérgicos. La mayor selectividad sobre los receptores de serotonina con respecto a los de dopamina contribuye a la baja incidencia de efectos secundarios extrapiramidales en comparación con los antipsicóticos típicos.

Se metaboliza extensamente por el hígado y su aclaramiento plasmático medio se reduce entre un 30 y un 50% en pacientes de edad avanzada en comparación con pacientes más jóvenes (2,3).

EFFECTIVIDAD EN PACIENTES CON DEMENCIA

Se han publicado varias revisiones y metanálisis que evalúan el uso de antipsicóticos en pacientes con demencia, cuyos resultados muestran que su **efecto es pequeño** y su **utilidad terapéutica baja**. La mayor evidencia, aportada en su mayor parte por la risperidona, es en relación con los síntomas de agitación, mientras que su efecto sobre psicosis, o sobre el conjunto de síntomas psicológicos y conductuales es muy pequeño (4,5).

Entre los antipsicóticos atípicos, la información aportada por los ensayos clínicos sugiere eficacia en síntomas de agitación y psicosis para la risperidona, aripiprazol y olanzapina. **La información en el caso de la quetiapina es insuficiente** (5,6).

Entre los estudios realizados con antipsicóticos cabe destacar por aportar información sobre el efecto esperable en **condiciones de práctica clínica habitual**, el **CATIE-AD** (*Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness-Alzheimer's Disease*), financiado por una agencia estatal (*National Institute of Mental Health*) y único de más de 12 semanas de duración. En él se evaluó de forma prospectiva y aleatorizada la eficacia de olanzapina, quetiapina y risperidona frente a placebo en 421 pacientes ambulatorios no ingresados en residencias de ancianos, que habían experimentado en las cuatro semanas previas al reclutamiento, al menos de manera intermitente, delirios, alucinaciones, agresividad o agitación, de carácter severo, asociados a la enfermedad de Alzheimer. El médico conforme a su juicio clínico establecía la dosis de inicio y su ajuste en función de la respuesta del paciente. El tratamiento era interrumpido si no se objetivaba mejoría a las dos semanas, pero si había una respuesta adecuada, se mantenía hasta 36. La **tabla 1** muestra los resultados de efectividad:

Tabla 1. Resultados de eficacia en el estudio CATIE-AD (7)

Variables	Q N=94	O N=100	R N=85	P N=142
<i>T hasta discontinuar el tratamiento*</i>	5,3	8,1	7,4	8,0
<i>Respondedores*</i>	26%	32%	29%	21%
<i>T hasta discontinuar por falta de eficacia (p=0,002)</i>	9,1	22,1	26,7	9,0
<i>Interrumpen por efectos adversos (p=0,009)</i>	16%	24%	18%	5%

Q: quetiapina; O: olanzapina; R: risperidona; P: placebo; T: tiempo en semanas.

*: diferencias sin significación estadística en esas variables.

Las diferencias en la variable de **respondedores**, medida como pacientes con mejora a las 12 semanas en la Escala de Impresión Clínica Global de Cambio, no fueron significativas, ni tampoco las del tiempo hasta la **discontinuación**. No obstante, al analizar la causa de la discontinuación se observaba que en el caso de los antipsicóticos era debida en mayor proporción a efectos adversos que a falta de eficacia. Aunque en el caso de la quetiapina la dosis media utilizada fue inferior a la de otros estudios (56,5 mg de media), debe indicarse que los médicos tenían disponibles dosis de hasta 200 mg y que la utilizada fue suficiente para causar discontinuaciones por efectos adversos en porcentaje similar a los de la risperidona. Los **efectos adversos** observados se recogen en la **tabla 2**.

Tabla 2. Resultados de seguridad en el ensayo CATIE-AD (7)

Efectos adversos	Q N=94	O N=100	R N=85	P N=142
<i>Parkinsonismo o efectos extrapiramidales</i>	2%	12%	12%	1%
<i>Sedación</i>	22%	24%	15%	5%
<i>Confusión</i>	6%	18%	11%	5%
<i>Alteraciones cognitivas</i>	0 %	5%	1%	1%
<i>Síntomas psicóticos</i>	0 %	7%	0	2%
<i>Ganancia de peso > 7%</i>	6%	11%	11%	3%

Q: quetiapina; O: olanzapina; R: risperidona; P: placebo.

Los autores concluyen que los efectos adversos de los antipsicóticos atípicos superan los beneficios en el tratamiento de los síntomas neuropsiquiátricos en pacientes con Alzheimer

A partir de los datos del CATIE-AD se han publicado varios estudios:

- En uno de ellos, se encontró que en los pacientes tratados con anti-psicóticos se observaba una pequeña, pero significativa, **reducción de la carga de los cuidadores** (8).
- En otro estudio, tras el seguimiento de los pacientes durante 36 semanas, se registraba un mayor **empeoramiento de la función cognitiva** en los pacientes tratados con antipsicóticos, en una magnitud que se correspondía con un año de deterioro de la enfermedad (9).

MORTALIDAD RELACIONADA CON SU USO EN ANCIANOS

Existe una consistente y elevada evidencia de que la **utilización de antipsicóticos en pacientes con demencia se asocia a efectos adversos clínicamente significativos, incluyendo un incremento de la mortalidad global**. Estos efectos son dosis dependientes (5).

- La preocupación de las **agencias reguladoras** por la mortalidad asociada al uso de antipsicóticos en ancianos, tuvo su punto de inflexión en el año 2004, cuando la AEMPS advirtió del incremento del riesgo de accidente cerebrovascular para olanzapina y risperidona, y un aumento de la mortalidad para olanzapina en ancianos con demencia. Para el resto de antipsicóticos los datos eran insuficientes (10). Posteriormente en el año 2005, un metaanálisis de 17 ensayos clínicos con antipsicóticos atípicos realizado por la FDA mostró un aumento de la mortalidad en pacientes ancianos con demencia que recibían antipsicóticos atípicos para el tratamiento de los síntomas psicóticos o alteraciones del comportamiento. Los resultados de esta revisión mostraban un incremento de la mortalidad de 1,6-1,7 veces respecto a placebo. En el 2008 tanto la AEMPS como la FDA advertían de que ese riesgo también existía con los antipsicóticos típicos, aunque se desconocía si era mayor o menor al de los atípicos (11).
- Respecto a la información procedente de **estudios observacionales**, es destacable un estudio retrospectivo de casos y controles, que incluyó 90.786 ancianos con demencia, en el que se sugería que el efecto de los antipsicóticos sobre la mortalidad podría ser mayor al conocido hasta entonces y se incrementaba con la dosis. Los resultados mostraban que el riesgo absoluto de mortalidad en los primeros 180 días de tratamiento se incrementaba, con respecto a los pacientes no tratados, un 3,8% con haloperidol (NNH=26), 3,7% con risperidona (NNH=27), 2,5% con olanzapina (NNH=40) y un 2% con quetiapina (NNH=50) (12).

Aunque en la **ficha técnica de la quetiapina**, se indica expresamente que no está aprobada para el tratamiento de psicosis relacionada con demencia, se advierte que en esta indicación se ha notificado un mayor riesgo de muerte en comparación con placebo. Se hace referencia a que en dos estudios con quetiapina controlados con placebo de 10 semanas de duración en la misma población de pacientes (n=710; edad media: 83 años; intervalo: 56 - 99 años) la incidencia de mortalidad en pacientes tratados con quetiapina fue del 5,5% frente al 3,2% en el grupo de placebo. Se advierte asimismo del incremento de riesgo de ictus (se triplica), y del riesgo de disfagia, por lo que debe utilizarse con particular precaución en pacientes con factores de riesgo de ictus (por ejemplo, en pacientes con demencia vascular), o que tengan riesgo de neumonía por aspiración (2,3).

Aunque sus efectos cerebrovasculares, pulmonares y cognitivos son comunes a los de otros antipsicóticos, la quetiapina se diferencia de la risperidona en que se asocia a un menor riesgo de **efectos extrapiramidales**, y mayor de **somnolencia** y de **efectos anticolinérgicos** (13). Es frecuente ($\geq 10\%$ pacientes tratados) la aparición de somnolencia, mareo, sequedad de boca, astenia leve, estreñimiento, taquicardia, hipotensión ortostática y dispepsia (2,3).

UTILIZACIÓN DE QUETIAPINA EN DEMENCIAS

Los **síntomas neuropsiquiátricos (SNP)** son un grupo de alteraciones de la conducta o del estado de ánimo (agresión, agitación, ansiedad, apatía, depresión, psicosis, trastornos del sueño) que aparecen en los pacientes con demencia. Los antipsicóticos son el principal grupo terapéutico empleado en su manejo, sobre todo para los **síntomas psicóticos, agitación y agresividad** (14).

Dado que pueden aumentar la mortalidad, no deben ser utilizados de forma rutinaria para tratar los SNP de la demencia, sino sólo en pacientes con **síntomas graves** y cuando concurra **peligrosidad** (riesgo de daño para el paciente o para otras personas) y/o **sufrimiento importante** para el paciente.

Siempre hay que **descartar o abordar factores desencadenantes** (infecciones, dolor, fármacos, factores ambientales, etc.) y haber valorado la eficacia de los **tratamientos no farmacológicos**.

Las recomendaciones coinciden en el ajuste a la **mínima dosis eficaz** tolerada, la evaluación continua del balance beneficio-riesgo y en el carácter limitado en el tiempo del tratamiento. Se recomienda que las decisiones de tratamiento sean compartidas con los pacientes y/o cuidadores (5, 15-16).

Sólo el haloperidol y la risperidona están autorizados por la AEMPS para tratar la agitación en pacientes con demencia.

- El **haloperidol**, a dosis bajas y para uso a corto plazo, es de elección en el paciente agitado en urgencias, excepto en personas con parkinsonismo, pero no se considera de elección cuando los síntomas son persistentes (5).
- La **risperidona** es el único antipsicótico atípico autorizado para casos de agresión persistente en pacientes con enfermedad de Alzheimer moderada-grave, pero sólo para el tratamiento sintomático y **puntual** (hasta 6 semanas) (16). A dosis de 1 mg diario tiene una eficacia modesta. A dosis superiores se asocia con un incremento de los efectos adversos, sobre todo parkinsonismo (14).
- Los datos procedentes de ensayos clínicos no respaldan el uso de la **quetiapina** en pacientes con demencia. No obstante, a dosis bajas (≤ 200 mg) puede ser una alternativa a la risperidona cuando no se tolera y en determinados pacientes en los que los efectos extrapiramidales o de empeoramiento cognitivo son mayores que para otros tipos de demencia. Dado que es un uso fuera de ficha técnica deben cumplirse todos los requisitos establecidos en el RD 1015/2009 para estos casos: uso excepcional, registro en la historia clínica de haber informado al paciente o cuidador y recogida del consentimiento informado (15).

El **SESCAM**, en línea con otros Servicios de Salud, ha establecido un **protocolo** que incluye el uso fuera de ficha técnica de la quetiapina en pacientes con demencia y SNP graves, cuando la risperidona no se tolera, o en caso de parkinsonismo, enfermedad de Parkinson, demencia por cuerpos de Lewy o demencia frontotemporal.

La indicación del tratamiento debe ser realizada por un especialista en neurología, geriatría o psiquiatría, quien, en el caso de nuestra Comunidad Autónoma, debe cumplimentar un informe específico en el *Turriano* (módulo de prescripción en Castilla-La Mancha) a efectos del visado, cuya duración máxima será de 6 meses y que podrá ser renovado por el médico de atención primaria, si así lo habilita el prescriptor. Conforme a este protocolo, el consentimiento informado debe hacerse por escrito (15).

DEPRESCRIPCIÓN

Existe evidencia procedente de **estudios de discontinuación** de que muchos pacientes con demencia pueden discontinuar los tratamientos crónicos con antipsicóticos, sin efectos importantes en síntomas psicológicos o conductuales. Este resultado es consistente con el pequeño efecto mostrado por los antipsicóticos frente a placebo y con la observación de que con frecuencia las complicaciones conductuales de la demencia son intermitentes y no persisten durante más de 3 meses. Los riesgos asociados a la recurrencia de los síntomas pueden ser mitigados monitorizando los efectos de la retirada del tratamiento (5,17).

Respecto a los **beneficios de la discontinuación**, aunque los estudios no aportan evidencia y los datos observacionales muestran mayores riesgos al inicio del tratamiento, cabe esperar que la retirada del antipsicótico reduzca los riesgos que persisten durante el tratamiento crónico (5) y que mejore de forma sensible el nivel de alerta, la marcha (riesgo de caídas) y los efectos extrapiramidales (18).

Existen varias guías que formulan recomendaciones de deprescripción fundamentadas en la revisión de la evidencia disponible y en el consenso de expertos.

- **La guía de la Asociación Americana de Psiquiatría del año 2017 sobre uso de antipsicóticos para tratar agitación o psicosis en pacientes con demencia (5)**, recomienda:
 - Si no hay respuesta significativa en 4 semanas de ensayo con una dosis adecuada, la medicación debe disminuirse hasta la retirada.
 - Si hay respuesta adecuada al tratamiento, debe realizarse al menos un intento de reducir dosis y retirada en un plazo de 4 meses, salvo en los casos en que previamente el paciente haya experimentado recurrencia de síntomas en intentos anteriores.
 - En pacientes en los que se reduzca dosis o retire el tratamiento, evaluar signos de recurrencia al menos mensualmente y cada 4 meses tras la retirada, y en su caso reevaluar beneficios y riesgos.
- **En 2018 se ha publicado una guía aprobada por el Colegio de Médicos de Familia de Canadá sobre deprescripción de antipsicóticos (18)**, que recomienda la discontinuación en:
 - Pacientes en tratamiento durante más de 3 meses, con síntomas conductuales y psicológicos de demencia, estabilizados o que no han respondido al tratamiento.
 - Pacientes con insomnio, independientemente de la duración del tratamiento.

Como criterios para la **continuación** de los tratamientos, la guía se refiere a los intentos previos de retirada, a la existencia de comorbilidades y a la peligrosidad. Por el contrario, considera **inapropiado** conforme a la evidencia el uso de antipsicóticos tanto en insomnio como en síntomas de demencias distintos a agitación, agresividad o psicosis.

Salvo en casos de dosis bajas o inicios de tratamiento, la **retirada debe ser siempre gradual** con el fin de evitar recaídas de los síntomas y síndrome de retirada (caracterizado por náuseas, vómitos, sudoración, insomnio, síntomas psicóticos y discinesias). Se propone reducir el 25-50% de la dosis cada 1-2 semanas. En función de la gravedad de los síntomas de base, la retirada puede ser más lenta. Si los síntomas reaparecen, puede reiniciarse el tratamiento o recurrir a alternativas. La guía recomienda al menos dos intentos de deprescripción.

Entre las **alternativas** recomienda la revisión de las condiciones asociadas al paciente (dolor, infección, estreñimiento, depresión), de la medicación concomitante, y de la posibilidad de aplicar intervenciones conductuales y ambientales. En este sentido, refiere como el escalado analgésico en pacientes con demencia ha mostrado tener una eficacia similar al del tratamiento antipsicótico.

CONCLUSIONES

1. La utilización de antipsicóticos en el contexto de demencias, requiere de una particular prudencia, por su limitado beneficio y sus importantes riesgos, incluyendo el aumento de la mortalidad.
2. Puede ser útil en pacientes con sintomatología grave (peligrosidad y/o sufrimiento importante) que no responden a alternativas no farmacológicas, recomendándose la mínima dosis eficaz y la deprescripción tras 3-4 meses de tratamiento (solo 1 mes en caso de no resultar eficaz).
3. No es recomendable su uso en insomnio, ni en síntomas asociados a demencia distintos a agitación, agresión o psicosis, por no haber demostrado eficacia.
4. La quetiapina, a pesar de la falta de eficacia confirmada en ensayos clínicos en el manejo de los síntomas neuropsiquiátricos de la demencia, por sus menores efectos extra-piramidales, constituye una alternativa a la risperidona cuando ésta no se tolera, o en pacientes con parkinsonismo, enfermedad de Parkinson, demencia por cuerpos de Lewy o demencia frontotemporal.
5. La utilización de quetiapina en el manejo de los síntomas neuropsiquiátricos de la demencia no está aprobada en su ficha técnica, pero sí protocolizada en el SESCAM, y debería realizarse en el marco de las decisiones compartidas y del respeto a los derechos de los pacientes (consentimiento informado).

BIBLIOGRAFÍA

1. Antipsicóticos: mala ciencia, pseudoinnovación, prescripción desbordada y yatrogenia. [Internet]. Butlletí Groc. 2016; 29 (3 y 4). [Fecha de consulta: 06/08/2018]. Barcelona: Fundació Institut Català de Farmacologia. Disponible en: https://ddd.uab.cat/pub/butgroc/butgrocSPA%20/butgroc_a2016m7-12v29n3-4iSPA.pdf.
2. Ficha técnica de Quetiapina Zentiva 25, 100, 200 y 300 mg EFG. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. [Fecha de consulta: 06/08/2018]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/cima>.
3. Ficha técnica de Seroquel Prolong 50, 150, 200, 300 y 400 mg. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. [Fecha de consulta: 06/08/2018]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/cima>.
4. Tampi RR, Tampi DJ, Balachandran S, Srinivasan S. Antipsychotic use in dementia: a systematic review of benefits and risks from metaanalyses. *Ther Adv Chronic Dis*. 2016; 7(5) 229–245. DOI: 10.1177/2040622316658463.
5. Reus VI, Fochtmann LJ, Eyler AE, Hilty DM, Horvitz-Lennon M, Jibson MD, et al. The American Psychiatric Association practice guideline on the use of antipsychotics to treat agitation or psychosis in patients with dementia. *American Psychiatric Association* [Fecha de consulta: 06/08/2018]. Disponible en: <https://psychiatryonline.org/doi/pdf/10.1176/appi.books.9780890426807>.
6. Mather AR, Maglione M, Bagley S, Suttorp M, Hu JH, Ewing B, et al. Efficacy and comparative effectiveness of atypical antipsychotic medications for off-label uses in adults. A systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2011; 306 (12):1359-69. DOI: 10.1001/jama.2011.1360.
7. Schneider LS, Tariot PN, Dagerman KS, Davis SM, Hsiao JK, Ismail MS, et al. CATIE-AD. Effectiveness of atypical antipsychotic drugs in patients with Alzheimer's Disease. *NEJM*. 2006; 355; (15): 1525-38. DOI: 10.1056/NEJMoa061240.
8. Somaia M, Rosenheck R, Lyketsos C, Kaczynski R, Sultzer DL, Schneider LS. et al. Effect of second generation antipsychotics on caregiver burden in Alzheimer Disease. *J Clin Psychiatry*. 2012; 73 (1): 121-8. DOI: 10.4088/JCP.10m06574.
9. Vigen Ch, Mack W, Keefe R, Sano M, Sultzer DL, Stroup TS, et al. Cognitive effects of atypical antipsychotic medications in patients with Alzheimer's Disease: outcomes from CATIE-AD. *Am J Psychiatry*. 2011; 168 (8): 831-839. DOI: 10.1176/appi.ajp.2011.08121844.
10. Nuevos datos de seguridad sobre los antipsicóticos olanzapina y risperidona en el tratamiento de pacientes ancianos con psicosis o trastornos de conducta asociados a demencia. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. Nota informativa 2004/03. [Fecha de consulta: 06/08/2018]. Disponible en:

https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2004/NI_2004-03_olanzapina_risperidona.htm.

11. Antipsicóticos clásicos y aumento de mortalidad en pacientes ancianos con demencia. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. Nota informativa 2008/19. [Fecha de consulta: 06/08/2018]. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/ea/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2008/NI_2008-19_antipsicoticos.htm.
12. Maust DT, Kim HM, Seyfried LS, Chiang C, Kavanagh J, Schneider LS et al Antipsychotics, other psychotropics, and the risk of death in patients with dementia: number needed to harm. JAMA Psychiatry. 2015; 72(5): 438-45. DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2014.3018.
13. Criterios para la prescripción excepcional de quetiapina en el tratamiento de pacientes con demencia y síntomas psicóticos o agitación graves o persistentes. [Intenet] Madrid: Servicio Madrileño de Salud; 2016. [Fecha de consulta: 06/08/2018]. Disponible en: <http://www.madrid.org/bvirtual/BVCM017888.pdf>.
14. Press D, Alexander M. Management of neuropsychiatric symptoms of dementia. Uptodate. [Fecha de actualización: 23/10/17][Fecha de consulta: 06/08/2018]. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/management-of-neuropsychiatric-symptoms-of-dementia>.
15. Grupo Regional de Trabajo de Utilización de Psicofármacos. Protocolo para la utilización fuera de ficha técnica, y con carácter excepcional, de antipsicóticos de segunda generación, en pacientes con demencia y síntomas psicóticos y conductuales graves. Versión 2. [Internet]. Toledo: Servicio de Salud de Castilla-La Mancha; 2018[Fecha de consulta: 06/08/2018]. Disponible en: http://sescam.castillalamancha.es/sites/sescam.castillalamancha.es/files/documentos/farmacia/4.protocolo_antipsicoticos_demencia.pdf.
16. Martí Gil C, Marcos Pérez G, Santos Gómez JL. Síntomas psicológicos y conductuales en la demencia: abordaje terapéutico. [Internet]. Boletín Farmacoterapéutico de Castilla-La Mancha. 2016; XVII (5): 1-9. Toledo: Área de Farmacia Servicio de Salud de Castilla-La Mancha. [Fecha de consulta: 06/08/2018]. Disponible en: http://sescam.castillalamancha.es/sites/sescam.castillalamancha.es/files/documentos/farmacia/5.articulo_sintomas_psicologicos_y_conductuales_5_2016.pdf.
17. Van Leeuwen E, Petrovic M, van Driel ML, De Sutter AIM, Vander Stichele R, Declercq T, et al. Withdrawal versus continuation of long-term antipsychotic drug use for behavioural and psychological symptoms in older people with dementia. Cochrane Database of Systematic Reviews 2018, Issue 3. Art. No.: CD007726. DOI: 10.1002/14651858.CD007726.pub3.
18. Bjerre LM, Farrell B, Hogel M, Graham L, Lemay G, McCarthy L, et al. Deprescribing antipsychotics for behavioural and psychological symptoms of dementia and insomnia. Can. Fam Physician. 2018; 64: 17-27.

Comité de Redacción: Arroyo Pineda V, Martínez Cruz S, Tejada Cifuentes F, Ibarra Lorente MI, Martí Gil CM, Marco Tejón E, Sáez Valencia G, Vila Torres E, Jiménez de Andrés E.

Consejo Editorial: Área de Farmacia, Comisiones de Farmacia y Terapéutica y del Uso Racional del Medicamento de las Gerencias de Área Integrada y de las Gerencias de Atención Especializada y Primaria de Toledo.



Edita SESCAM - Área de Farmacia
burm@sescam.jccm.es
Avenida Río Guadiana 4. Toledo
45071.
I.S.S.N.: 2530-8939