



Boletín Farmacoterapéutico de Castilla la Mancha

Vol. II - N° 4

Año 2001

Sumario:

Acción farmacológica.....	2
Mecanismo de acción.....	2
Indicaciones comunes para AINEs clásicos y COXIBs. .	3
COXIB y efectos adversos gastrointestinales.....	3
Otros efectos adversos.....	4
Elección de un AINE	4
Recomendaciones generales en el uso de un AINE.....	5
Recomendaciones de uso de AINE en pacientes con otras patologías asociadas	6
Lugar en la terapéutica de los COXIBs.....	7
Conclusiones.....	7
Bibliografía.....	7

AINEs “clásicos” e inhibidores selectivos de la COX-2

Núñez Cámara C, Ventura López P, Martínez Escudero JA. – Farmacéuticos A. Primaria Ciudad Real

Los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) constituyen un grupo farmacológico, químicamente heterogéneo y ampliamente utilizado, no solo en el tratamiento de patologías del aparato locomotor (artritis, artritis reumatoide, trastornos músculoesqueléticos), sino también en otras indicaciones terapéuticas (fiebre, cólicos nefríticos y biliares, cefaleas, dismenorrea, traumatismos, y otras). Constituyen uno de los grupos terapéuticos (MOIA) con más principios activos y especialidades farmacéuticas en el mercado. Se estima que en España más de cuatro millones de personas consumen AINES de los cuales un 30-40% son mayores de 65 años. Su empleo tiene gran repercusión económica (en el año 2000 su consumo supuso un gasto de 50.000 millones de pesetas para el Sistema Nacional de Salud).

Además los AINES presentan una elevada capacidad para provocar reacciones adversas, siendo las complicaciones gastrointestinales el principal problema de su consumo. Entre 1-2% de los consumidores habituales presentan una complicación grave, y la incidencia de úlceras endoscópicas es elevada (15-30%) (1). Son los responsables del 40% de los ingresos hospitalarios por sangrado gastroduodenal y la dispepsia que producen es la principal causa de abandono del tratamiento.

Con el objetivo de disminuir estos efectos en pacientes con factores de riesgo de desarrollar toxicidad gastrointestinal, se utilizan gastroprotectores como omeprazol o misoprostol en combinación con los AINEs esta combinación disminuye la aparición de úlceras endoscópicas durante la terapia. En esta misma línea de disminuir la toxicidad gastrointestinal de los AINES clásicos se ha desarrollado una nueva clase de AINES, los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa 2 (COX-2): Rofecoxib y Celecoxib. El uso de rofecoxib sólo está admitido para el alivio sintomático en el tratamiento de la artritis, y celecoxib además en el tratamiento sintomático de la artritis reumatoide.

ACCION FARMACOLÓGICA.

Este grupo de fármacos presenta una serie de acciones farmacológicas bien establecidas hasta la fecha:

* **Analgésica y antipirética**, que se relaciona con el uso clínico a dosis bajas, generalmente únicas o durante cortos periodos de tiempo.

* **Antiinflamatoria**, que se manifiesta a dosis mayores y de forma pausada y continuada.

* **Antiagregante plaquetario**, acción no compartida en la misma medida por todos los AINES, consecuencia de la inhibición de la COX-1.

* **Uricosúrica**, sólo apreciable con algunos AINES (*fenilbutazona, sulfinpirazona*, y dosis altas de salicilatos).

MECANISMO DE ACCIÓN.

El mecanismo de acción de los AINES clásicos consiste en la inhibición de la COX de manera que impiden la síntesis de distintos eicosanoides a partir de ácido araquidónico. Estos eicosanoides son los responsables en diversos grados de los mecanismos patogénicos de la inflamación, del dolor y de la fiebre, pero también de otros muchos procesos fisiológicos, y su inhibición, la responsable de los principales efectos tanto terapéuticos como adversos de estos fármacos.

Relevancia clínica de la COX-1 y COX-2

Existen dos isoformas de esta enzima: la COX-1 y la COX-2. La COX-1 se expresa en la mayoría de los tejidos (mucosa gástrica, plaquetas y riñones) y es responsable de la síntesis de prostaglandinas (PG) con función

protectora de la mucosa gástrica (citoprotectoras), y que regulan la función renal y la actividad plaquetaria (2).

La COX-2 (principal isoenzima asociada a la inflamación) se expresa en menos tejidos en condiciones normales (sistema nervioso central, riñón y aparato reproductor), pero es inducida en respuesta a estímulos inflamatorios en macrófagos, monocitos y células endoteliales, donde se generan PG que median en el dolor y la inflamación (2,3), estas PG probablemente juegan un papel en riñón, cerebro, fisiología de la reproducción, desarrollo del embrión y reparación de tejidos (3).

Se postula que la inhibición de la COX-1 sería la responsable de los efectos adversos de los AINES clásicos sobre la mucosa gastrointestinal, mientras que sus beneficios terapéuticos dependerían de la inhibición de la COX-2 (4).

La principal consecuencia de los fármacos que actúen selectivamente inhibiendo la COX-2 sería que, consiguiendo la misma eficacia antiinflamatoria se reducirían los efectos secundarios derivados de inhibir la COX-1. No obstante la COX-2 juega un papel importante en diversos órganos, por lo que su inhibición podría producir efectos secundarios típicos de AINES clásicos como alteraciones de la función renal y del metabolismo hidroelectrolítico.

Los AINES clásicos inhiben tanto la COX-1 como la COX-2, motivo por el que la investigación en AINES va encaminada hacia la obtención de fármacos con mayor selectividad por la inhibición de la COX-2 intentando que sea mínima o nula sobre la

COX-1, así por ejemplo *etodolac* y *meloxicam* inhiben la COX-2, 50 veces más que la COX-1 a dosis terapéuticas (5). *Rofecoxib* y *celecoxib* inhiben selectivamente la COX-2 (6,7).

INDICACIONES COMUNES PARA AINES CLÁSICOS Y COXIBS (1)

Los AINES, incluyendo los COXIB, son eficaces en el alivio de los síntomas de la artrosis (dolor, rigidez), y en la mejoría de la capacidad funcional, sin modificar la evolución de la enfermedad, no existiendo diferencias apreciables en cuanto a la eficacia de los distintos AINES. Es importante resaltar, por otra parte, que muchos pacientes con artrosis no requieren el uso de AINES y pueden controlarse con medidas no farmacológicas (educación, terapia física, pérdida de peso) y/o analgésicos simples como el *paracetamol*.

En cuanto a la artritis reumatoide, los AINES se utilizan para aliviar el dolor y la rigidez en fase de actividad de la enfermedad, pero tampoco modifican su evolución, ni previenen el daño estructural articular, a diferencia de los antirreumáticos propiamente dichos (*metotrexato*, *sales de oro*, *salazopirina*).

COXIB Y EFECTOS ADVERSOS GASTROINTESTINALES

Los AINES se caracterizan por inducir un número elevado de alteraciones y lesiones gastrointestinales. Son frecuentes los efectos menores: pirosis, dispepsia, gastritis, dolor gástrico y estreñimiento, pero lo más preocupante es su capacidad para lesionar la mucosa gástrica y duodenal, produciendo perforación o úlcus sangrante. Son más frecuentes las úlceras gástricas que las

duodenales y en el estómago la región en la que más a menudo se produce es el antro, seguido del cuerpo y del fundus (8).

Complicaciones gastrointestinales graves

Existen datos (9-12) que señalan que los tratamientos con COXIB reducen (no lo eliminan) el riesgo de complicaciones gastrointestinales graves (úlceras sintomáticas, hemorragia y perforación) hasta en un 50% cuando se compara a AINES no selectivos. Sin embargo, solamente del 1 al 2 % de los consumidores habituales de AINES, presentan una complicación gastrointestinal grave. Según lo dicho sería necesario tratar unos 200 pacientes con un COXIB en lugar de con AINES clásicos, para evitar 1 efecto adverso grave. En cambio en pacientes seleccionados, que presenten un alto grado de riesgo de estas complicaciones (5%), se podría evitar un efecto adverso grave cada 40 pacientes tratados con COXIB en lugar de con AINES clásicos (1). Por todo ello, la ficha técnica incluye una advertencia acerca de la posibilidad de sangrado digestivo y úlceras, al igual que en el resto de los AINES, al considerarse que los estudios realizados no son lo suficientemente largos. Por este motivo, y en base a su mayor experiencia de uso, la prescripción de un AINE clásico unido a un protector gástrico (*omeprazol* o *misoprostol*) sería de elección antes que un COXIB, hasta que existan ensayos clínicos adecuados que demuestren si uno u otro tratamiento es más eficaz o incluso si son similares.

Úlceras endoscópicas

En estudios a corto y medio plazo, la frecuencia de aparición de úlceras

endoscópicas, es significativamente menor y similar a placebo en los pacientes tratados con COXIB en comparación a los tratados con AINES clásicos (4-8% vs 15-29%). No obstante la aparición de una úlcera endoscópica no siempre va asociada con la aparición de una úlcera sintomática, **por lo que los resultados endoscópicos obtenidos no deben ser interpretados como predictores de una clara reducción de complicaciones gastrointestinales clínicamente relevantes.**

Síntomas gastrointestinales menores

La principal causa de abandono del tratamiento con AINES se debe a la aparición de síntomas gastrointestinales menores (dolor abdominal, dispepsia, náuseas o diarrea), siendo la aparición de estos síntomas, y por tanto el **porcentaje de abandono de tratamientos, similar tanto con los AINES clásicos como con el uso de COXIB (1).**

OTROS EFECTOS ADVERSOS.

Los COXIB pueden presentar algunas de las manifestaciones renales propias de los AINES clásicos, en especial retención hidrosalina y sus consecuencias como edemas periféricos o incremento en las cifras de tensión arterial.

Los COXIB no tienen efecto sobre la agregación plaquetaria. En el estudio VIGOR (13) se ha observado que el índice de acontecimientos adversos trombo-embólicos cardiovasculares graves fue significativamente menor en pacientes que tomaban *naproxeno* (inhibe la COX-1 y COX-2) frente a los que tomaban *rofecoxib* (0,7 acontecimientos por 100 pacientes/año frente a 1,67

acontecimientos por 100 pacientes/año). Estos datos han llevado recientemente a la modificación de la ficha técnica de rofecoxib, advirtiendo que los COXIB no son sustitutos del *ácido acetil salicílico* (AAS) en la profilaxis cardiovascular debido a su falta de efecto sobre las plaquetas y puede tener importancia clínica en los pacientes con riesgo de episodios tromboembólicos (*celecoxib* ya había incluido esta advertencia anteriormente). En este estudio se comprobó que *naproxeno* presenta una acción inhibitoria de la agregación plaquetaria similar a AAS, no así *ibuprofeno* y sobre todo *diclofenaco* que podrían no presentar protección cardiovascular (sobre todo el segundo) (13,14)

Hasta el momento, los datos son escasos y no existen estudios que comparen directamente la eficacia y seguridad de los COXIB frente a un AINE no selectivo asociado a un gastroprotector (*omeprazol* o *misoprostol*), ni con otros inhibidores no selectivos de la COX-2.

ELECCIÓN DE UN AINE

La elección del AINE adecuado se puede realizar en función a distintos criterios:

1. Seguridad:

Efectos adversos gastrointestinales u otros como nefrotoxicidad, hepatotoxicidad, reacciones hematológicas, reacciones de hipersensibilidad y alteraciones del SNC.

2. Semivida plasmática:

- Corta (<4-5 horas) precisará tomas frecuentes 3 a 4 al día, son útiles en tratamientos cortos, procesos agudos y síntomas agudos predecibles, anticipando la

toma del AINE a la aparición de los síntomas: *ibuprofeno, diclofenaco, indometacina, etc.*

- Intermedia (10-12 horas) se administrará dos veces al día. Pueden ser útiles en tratamientos de síntomas crónicos: *naproxeno, sulindac.*

- Larga (>24 horas) administrados una sola vez al día. Indicados en pacientes con clínica día-noche. El riesgo de toxicidad es mayor por la posibilidad de acumularse especialmente en ancianos: *piroxicam, meloxicam, nabumetona.*

3. Tipo de formulación galénica y vía de administración:

- Las preparaciones galénicas retard consiguen una liberación y absorción retardada por lo que la acción se prolonga en el tiempo.

- Las presentaciones galénicas entéricas, reducen el efecto tóxico directo sobre la mucosa gástrica, pero no el efecto tóxico sistémico.

- La vía rectal es una alternativa pero la absorción es errática.

- La vía tópica no existe evidencia clínica que justifique su empleo generalizado, ya que la absorción es lenta, consiguiéndose concentraciones plasmáticas insuficientes.

Si se asume que los AINES presentan una eficacia similar, el criterio de selección fundamental es minimizar los efectos adversos y principalmente los gastrointestinales.

La gastropatía por AINES se produce por dos acciones, una directa y otra sistémica. La acción directa, (fruto de sus propiedades físicas y farmacológicas: son ácidos débiles capaces de concentrarse en la mucosa gástrica y alterar la permeabilidad celular), es evitable sólo en parte con la administración de AINES en

forma de profármacos, micronizados o con cubierta entérica.

La acción sistémica de los AINES es consecuencia de la capacidad para inhibir la síntesis de prostaglandinas lo que origina una reducción en la producción de moco gástrico, secreción de bicarbonato y del flujo sanguíneo de la mucosa, lo que contribuye al riesgo de sangrado de las úlceras inducidas por AINES y también de las lesiones preexistentes. Debido a esto es importante identificar los principales factores de riesgo de estos efectos adversos con el fin de proceder a su prevención y profilaxis (11):

-Edad del paciente superior a 65 años.

-Duración del tratamiento superior a 3 meses

-Dosis elevadas o combinación de varios fármacos del grupo.

-Administración concomitante de otros medicamentos: Corticoides, anticoagulantes orales

-Alteración en el funcionamiento cardíaco, renal o hepático.

-Antecedentes o historia previa de úlcera péptica o hemorragia digestiva.

RECOMENDACIONES GENERALES EN EL USO DE AINES

Es preciso recordar que antes de utilizar un AINE, siempre se debe considerar el empleo de otras alternativas no farmacológicas como dieta, pérdida de peso, ejercicio isométrico, etc..

En los procesos sin componente inflamatorio donde el síntoma predominante es el dolor, debería iniciarse el tratamiento con un analgésico (por ej.: *paracetamol*).

Si no se consigue mejoría, debería iniciarse el tratamiento con un AINE, eligiendo el que menos efectos secundarios produzca al paciente (la respuesta de cada paciente a un mismo AINE es muy variable, pudiendo haber respuesta a un segundo AINE cuando falla el primero) y más eficiente sea.

Se debe comenzar con la dosis más baja posible e ir la incrementando, si se ve necesario, en función de la respuesta terapéutica y efectos adversos.

Usar preferentemente un AINE conocido por su experiencia de uso antes de utilizar otros nuevos que no han demostrado suficientemente su eficacia y seguramente sean menos eficientes y preferiblemente los de vida media corta para evitar problemas con los efectos adversos.

Se debe esperar un mínimo de 2 semanas a la respuesta terapéutica, que si no se obtiene conduce a replantear el diagnóstico y reintentar tratamiento cambiando de AINE.

No usar más de un AINE al mismo tiempo para evitar el riesgo de efectos adversos, no existiendo evidencia de mayor eficacia (uso simultáneo de *paracetamol* + AINE puede aumentar riesgo de efectos adversos renales y/o hepáticos).

La ingesta del AINE debe hacerse con un vaso de agua permaneciendo unos 15 minutos de pie para evitar posible irritación esofágica.

RECOMENDACIONES DE USO DE AINES EN PACIENTES CON OTRAS PATOLOGIAS ASOCIADAS (15)

Pacientes con alteración renal: Los pacientes con la función renal alterada y en tratamiento con AINEs pueden empeorar como

consecuencia de la inhibición de la síntesis de PG. En el caso que estén en tratamiento con antidiabéticos orales, además, puede desplazarse el fármaco de su unión a las proteínas plasmáticas con lo que se incrementará su actividad hipoglucemiante. En estos pacientes se deberían realizar controles periódicos de creatinina sérica y de su aclaramiento y administrar el AINE a la dosis más baja posible. *AAS*, *ibuprofeno* y *naproxeno* son los que menos se asocian a la producción de insuficiencia renal aguda.

Pacientes con alteración hepática: La mayoría de los AINEs son potencialmente hepatotóxicos, por lo que en tratamientos crónicos con AINEs deberían monitorizarse las enzimas hepáticas. Un aumento de estas 2 veces su valor normal debe alertar sobre una posible hepatotoxicidad. Si las enzimas aumentan progresivamente o hay síntomas de enfermedad hepática, se debe suspender el tratamiento inmediatamente.

Pacientes con insuficiencia cardíaca: La disminución de la volemia asociada a la insuficiencia cardíaca provoca la producción de PG renales para mantener la perfusión renal. Al bloquear los AINEs la producción de estas PG, también bloquean la vasodilatación compensadora, se retiene sodio y agua, con lo cual se empeora la insuficiencia cardíaca. Se debe hacer una determinación de la creatinina y electrolitos en los siete primeros días del tratamiento. En pacientes en tratamiento con *digoxina* se corre riesgo de intoxicación digitalica debido a la reducción del aclaramiento de creatinina que provocan los AINEs.

Pacientes con hipertensión arterial: Los AINEs interaccionan con todos los antihipertensivos cuyo mecanismo de acción se base en el incremento de la síntesis de PG vasodilatadoras como diuréticos de asa, tiazidas, betabloqueantes, alfabloqueantes, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECAs). *Naproxeno, piroxicam e indometacina* parecen tener efectos hipertensivos moderados a corto plazo, mientras que *ibuprofeno, sulindaco* y AAS no parecen afectarla sustancialmente. Parece que antagonistas del calcio pueden asociarse a AINEs sin que varíe la presión arterial. Si durante el tratamiento con un AINE se descontrola la tensión arterial de un paciente previamente controlado, de debe considerar sustituirlo por *paracetamol* ya que no inhibe la síntesis de PG.

LUGAR EN LA TERAPEUTICA DE LOS COXIBS

Se desconocen varios aspectos acerca del tratamiento con *rofecoxib* o *celecoxib*: la relación coste/eficacia, los efectos adversos a largo plazo de la inhibición selectiva de la COX-2, la mayor seguridad gastrointestinal con el uso crónico o extendido, por lo que sería conveniente evitar su uso indiscriminado, **reservándoles como alternativa** para aquellos pacientes que requieran un AINE y que además tengan un mayor riesgo de desarrollar complicaciones graves gastrointestinales.

Los pacientes en los que se puede considerar el uso de COXIB deberían estar incluidos en alguno de los siguientes grupos de riesgo:

* Historia de úlcera péptica o hemorragia gastrointestinal.

* Edad superior a 65 años.

No obstante siempre es preciso efectuar un seguimiento adecuado de estos pacientes ya que no se puede garantizar de forma absoluta la ausencia de manifestaciones gastrointestinales graves.

CONCLUSIONES.

1. Antes de comenzar un tratamiento con AINEs se debe considerar el empleo de alternativas no farmacológicas.
2. Los inhibidores selectivos de la COX-2, son tan eficaces como otros AINEs en el alivio sintomático en el tratamiento de la artrosis (*rofecoxib* y *celecoxib*) y de la artritis reumatoide (*celecoxib*).
3. La incidencia de efectos adversos graves gastrointestinales es significativamente menor que con los AINEs clásicos, sin embargo son necesarios más estudios que clarifiquen esta reducción respecto a la asociación de AINEs con un gastroprotector y que permitan valorar el balance coste/eficacia.
4. Es necesario evaluar otros efectos adversos que pudieran derivarse de la inhibición prolongada de la COX-2 sobre otros órganos.

BIBLIOGRAFIA.

1. Uso Racional de Coxibs. Soc. Esp. Reumatología, SEMFyC, ISC III y DGFyPS. Septiembre 2000.
2. Brooks P, Emery P, Evans JF et al. Interpreting the clinical significance of the differential inhibition of cyclooxygenase-1 and cyclooxygenase-2. *Rheumatology* 1999; 38: 779-88.
3. Crofford LJ, Lipsky PE, Brooks P, Abramson SB, Simon LS, van de Putte LBA. Basic biology and clinical

- application of specific cyclooxygenase-2 inhibitors. *Arthritis Rheum* 2000; 43: 4-13.
- Tramer MR, Moore RA, Reynolds DJM, Mc Quay HJ. Quantitative estimation of rare adverse events which follow a biological progression: a new model applied to chronic NSAID use. *Pain* 2000; 85: 169-82.
 - Warner TD, Giuliano F, Vojnovic I, Bakasa A, Mitchell JA, Vane JR. Nonsteroid drug selectivities for cyclooxygenase-1 rather than cyclooxygenase-2 are associated with human gastrointestinal toxicity: a full in vitro analysis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96: 7563-8.
 - Ficha técnica de Vioxx®. Laboratorios Merck Sahrp & Dohme Abril 2000.
 - Celebrex®. Summary of product Characteristics. UK. Searle, Mayo 2000.
 - Analgesic Anti-inflammatory Agents and Antipyretics. In: Reynolds Jef ed. *Martindale The Extra Pharmacopoeia*. London: Royal Pharmaceutical Society; 1996: 1-102.
 - Laine L, Harper S, Simon T, Bath R, Johanson J, Schwartz H, et al. A randomised trial comparing the effect of rofecoxib, a cyclooxygenase-2- specific inhibitor, with that of ibuprofen on the gastroduodenal mucosa of patients with osteoarthritis. *Gastroenterology* 1999; 117: 776-83.
 - Hawkey L, Laine L, Simon T, Beaulie A, Maldonado-Cocco J, Acevedo E, Shahane A, Quan H, Bolognese J, Mortensen E. Comparison of the effect of rofecoxib (a cyclooxygenase-2- inhibitor), ibuprofen, and placebo on the gastroduodenal mucosa of patients with osteoarthritis: a randomized, double-blind, placebo controlled trial. *Arthritis Rheum* 2000; 43(2): 370-3.
 - Emery P, Zeidler H, Kvein TK. Celecoxib versus diclofenac in long-term management of rheumatoid arthritis: randomised double – blind comparison. *Lancet* 1999; 354: 2106-11.
 - Langman MJ, Jensen DM, Watson DJ, Harper SE, Zhao P-L, Bolognese JA. Adverse upper gastrointestinal effects of rofecoxib compared with NSAIDs. *JAMA* 1999; 282: 1929-33.
 - Bombardier C, Laine L, Reicin A, Shapiro d, Burgos Vargas R, Davis B, Day R, Ferraz MB, Hawkey CJ, Hochberg MC, Kvien TK, Schnitzer TJ; VIGOR Study Group. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxeno in patients with rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2000 Nov 23;343(21): 1520-8, 2p following 1528
 - Mukherjee D, Nissen SE, Topol EJ,. Risk of cardiovascular events associated with selective COX-2 inhibitors. *JAMA* 2001; 286(8):954-9
 - Problemas de uso de los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) en pacientes con patología crónica asociada. *Inf Ter Sist Nac Salud* 2000; vol 24:85-91.

PrincipioActivo	Rango dosis	Presentacion Comercial		P.V.P. (ptas/€)	Coste Tto/día (ptas)
Celecoxib	200-400mg/día	Celebrex® Artilog®	100mg 40 caps 200mg 30 caps	4.484 / 26,95 6.727 / 40,43	224
Rofecoxib	12,5-25mg/día	Viox® Recox®	12,5mg 28 comp 25mg 14 comp 25mg 28 comp 25 mg/5 ml – 150ml	7.434 / 44,68 3.717 / 22,34 7.434 / 44,68 7969	265
Diclofenaco EFG	150mg/día	Diclofenaco EFG	50mg 40 comp	533 / 3,20	40
Ibuprofeno EFG	2.400mg/día	Ibuprofeno EFG	600mg 40 comp	757 / 4,55	76
Naproxeno EFG	1.000mg/día	Naproxeno EFG	500mg 40 comp	1148 / 6,90	57
Diclofenaco EFG + Misoprostol	150mg/día + 600mcg/día	Artrotec® Diclofenaco EFG+ Cytotec® o Glefos®	50mg/200mcg 40comp 50mg + 200mcg 40comp	2545 / 15,30 533 / 3,20 + 1901 / 11,43	191 183
Diclofenaco EFG + Omeprazol EFG	150 mg/día + 20mg/día	Diclofenaco EFG + Omeprazol EFG	50mg 40comp + 20mg 14 caps	533 / 3,56 + 1027/ 6.17	113

Fuente. Nomenclator Digitalis INSALUD Agosto 2001

Comité de Redacción: Arroyo Pineda V, González Gero Mª Y, Heredia Checa C, Lloret Callejo Mª A, Martínez Escudero J A, Montero Fernández Mª J, Morales Garrido S, Muñoz Gavilán A, Núñez Cámara C, Ventura López P.

Colaboración: Comisiones del Uso Racional del Medicamento de Albacete, Alcazar de San Juan, Ciudad Real, Cuenca, Guadalajara, Puertollano, Talavera y Toledo.

Edita INSALUD-Dirección Territorial de Castilla la Mancha: Gerencias de Atención Primaria de: Albacete, Alcazar de San Juan, Ciudad Real, Cuenca, Guadalajara, Puertollano, Talavera y Toledo.

Dirección de Correo: Purificación Ventura López: Avda 1º de Mayo, 32.13500 Puertollano (Ciudad Real). Teléfono: 926-42.74.04, Fax: 926-43.14.08. e-mail: pventura@gappu04.insalud.es

I.S.S.N.: 1576-2416 - D.L.: GU-142-2000 - NIPO: 352-00-071-1