

Sumario

■ EDITORIAL

■ ESTATINAS Y RABDOMIÓLISIS: EL CASO CERIVASTATINA

- Introducción
- Estatinas y rabdomiólisis
- Estatinas y eficacia clínica
- Conclusiones

■ RIESGOS CARDIOVASCULARES DE CELECOXIB Y ROFECOXIB

Seguridad de las Estatinas

La reciente retirada de la cerivastatina es un motivo de reflexión respecto a la seguridad de este grupo de medicamentos, así como sobre otros aspectos no menos relevantes, relacionados con su prescripción. Además, esta alerta tiene el valor añadido de haber sido generada por el Sistema Español de Farmacovigilancia lo que ha supuesto un refrendo a la eficacia del funcionamiento de los centros autonómicos de farmacovigilancia y en última instancia da el valor que se merece a la notificación espontánea de efectos adversos a medicamentos por parte de los profesionales sanitarios.

Las mialgias/miopatías y rabdomiólisis asociadas a estatinas son un efecto conocido de las mismas; igualmente, la posibilidad de potenciación del riesgo con fibratos está descrita en el apartado de advertencias de las fichas técnicas de dichos medicamentos. En buena lógica el lector podría preguntarse que, si todo es sabido, entonces ¿qué ha pasado? o ¿no ha pasado nada y todo es un "bluff"? En primer lugar, afirmar que el número de casos de rabdomiólisis atribuidos a cerivastatina sola o asociada con gemfibrozilo es desproporcionadamente elevado respecto a las otras estatinas (véase la tabla 3), y por tanto la potenciación del riesgo es real. Si ésta se produce también con otras estatinas y con otros fibratos, es algo que no puede generalizarse y ha de individualizarse a través de estudios pertinentes. En segundo lugar, parece existir una escala en el riesgo, de forma que éste aumenta con la dosis. En tercer lugar, a la pregunta ¿qué estatina utilizar?, este boletín, en sus conclusiones, da pautas claras al respecto. Finalmente, interesa subrayar que no son palabras huecas recordar a los lectores que cuando conocen la existencia de un efecto indeseado asociado a un medicamento, no sólo por obligación legal (que existe cuando el efecto es grave o inesperado), sino por la propia importancia del dato, como ha podido demostrarse en este caso, **deben notificarlo** al Centro de Farmacovigilancia.

Zeribastatina erretiratu berria izatea gogoetarako arrazoia da, bai medikamentu talde honen segurtasunagatik, baita preskripzioarekin erlazionatuta dauden beste hainbat ikuspegi garrantzitsutatik ere. Gainera, alerta horrek balio erantsi bat du, zeren Farmakozaintzako Espainiar Sistemak sortu izan baitu; horrek suposatzen du, batetik, autonomi zentroen funtzionamenduaren efikazia berrestea eta, bestetik, medikamentuen efektu kaltegarriaren jakinarazpena, hots, osasun profesionalek berez jakinaraztea, bere balioan hartzea.

Estatinekin lotuta dauden mialgiak/miopatiak eta rabdomiolisia efektu ezagunak dira; era berean, fitxa teknikoetako oharren sekzioan, arriskuaren potentziazio posibilitatea deskribatuta dago, fibratoekin batera hartuz gero. Hori dena ezaguna izanda, logikoa da irakurleek galdetzea: zer gertatu da?, edo, ezer gertatu ez bada, ziri bat besterik ez da izan dena?. Lehenengo esan behar dena zera da: zeribastatina berari bakarririk edo genfibroziloarekin asoziatutako zeribastatinari leporatu zaien rabdomiolisi kasuen kopurua altuegia da desoreka handiz, beste estatinekin konparatuta (taula 3 ikusi); horrenbestez, arriskuaren potentziazioa benetakoa da. Gehitze hori beste estatina eta fibratoekin ere gertatzen den ala ez, ezin da generalizatu eta dagokion ikerketen bidez banandu beharko da. Bigarren, badirudi arrisku eskala bat dagoela, arriskua dosiarekin handitzen delarik. Hirugarren, zein estatina erabili? galdera horri pautak argiak ematen zaizkio, buletin honen ondorioetan. Azkenik, interesgarria da azpimarratzea ez dela hitz hutsala irakurleei zera gogoraraztea, medikamentuen efektu kaltegarriaren bat ezagutzen badute, Farmakozaintzako Zentroari **jakinarazteko obligazioa dutela**, ez bakarririk obligazio legala dutelako (efektua larria edo ustekabez gertatutakoa denean) baizik eta datua bera oso garrantzitsua delako ere bai, kasu honetan ere frogatu denez.

*Precaución
antes de prescribir
un nuevo
medicamento.*

ESTATINAS Y RABDOMIÓLISIS: EL CASO CERIVASTATINA

INTRODUCCIÓN

El día 8 de agosto de 2001 la Agencia Española del Medicamento suspendió la comercialización de cerivastatina, a petición del laboratorio fabricante, debido a la detección de un número inusualmente elevado de casos de rabdomiólisis asociados a su uso, tanto en monoterapia como en asociación con gemfibrozilo (1, 2).

Ya que las estatinas presentan como efecto adverso de grupo la aparición de alteraciones musculares, incluyendo miopatía y rabdomiólisis, la suspensión de comercialización de cerivastatina puede poner en cuestión la seguridad global de este grupo de fármacos indicados para la prevención tanto primaria como secundaria de las enfermedades cardiovasculares. Por todo ello es necesario revisar su balance riesgo/beneficio.

Las estatinas constituyen aproximadamente el 3% de la prescripción farmacéutica, expresada en número de envases, en la Comunidad Autónoma Vasca (CAV) - año 2000 (3), (tabla 1).

Tabla 1:
Prescripción de estatinas (nº envases) en la CAV, año 2.000 (3)

PRINCIPIO ACTIVO	Nº ENVASES	%
ATORVASTATINA	212.044	29,2
SIMVASTATINA	199.855	27,5
PRAVASTATINA	113.382	15,6
CERIVASTATINA	88.276	12,2
LOVASTATINA	85.846	11,8
FLUVASTATINA	26.224	3,7
TOTAL	725.627	100

1. ESTATINAS Y RABDOMIÓLISIS

La rabdomiólisis consiste en una miopatía (elevación de la creatin-fosfoquinasa -CPK - mayor de 10 veces el límite superior normal) severa, que cursa con destrucción del músculo esquelético. Constituye un efecto adverso grave, que puede desencadenar fracaso renal agudo y muerte. Los factores de riesgo que predisponen a la rabdomiólisis son los siguientes: acidosis, desnutrición, deshidratación, fiebre, e incremento de la masa muscular (4).

La miopatía y la rabdomiólisis inducidas por estatinas son efectos adversos resultantes de la acción tóxica directa sobre el músculo esquelético, en una **reacción dependiente de la dosis**, es decir, que aumenta su

probabilidad de aparición a medida que se aumenta la dosis administrada de estatinas.

Asimismo, la rabdomiólisis puede producirse por la interacción estatinas-fibratos (por ejemplo gemfibrozilo), en lo que **parece ser un efecto adverso aditivo** más que una interacción metabólica, vía citocromo P450, ya que gemfibrozilo no es un inhibidor del citocromo P450; la incidencia estimada de miopatía inducida por la asociación estatinas-fibratos es del 0,12%, de acuerdo con los datos procedentes de ensayos clínicos controlados, pero puede ser superior en la práctica clínica (5).

La miopatía causada por la asociación estatinas-fibratos se relaciona con unos factores de riesgo que se describen en la *tabla 2*.

Tabla 2:
Factores de riesgo predisponentes a la aparición de miopatía causada por la asociación estatinas-fibratos (5)

MIOPATIA	FACTOR DE RIESGO
ESTATINAS+FIBRATOS	Alcoholismo Cirugía Diabetes Edad avanzada Ejercicio físico intenso Enfermedad hepática o renal Estado de debilidad Hipotiroidismo Sexo femenino Traumatismo

La asociación estatinas-fibratos ofrece ventajas terapéuticas únicamente en el tratamiento de la hiperlipidemia mixta refractaria al tratamiento convencional, por lo que en caso de requerir esta asociación, debe ser analizado cuidadosamente el balance riesgo/beneficio. En todo caso deben emplearse dosis bajas de estatinas (por ejemplo 20 mg/día de lovastatina o las correspondientes dosis equipotentes del resto de las estatinas, ver tabla 4), aconsejar al paciente sobre el riesgo y los síntomas de miopatía (dolor o debilidad muscular), y monitorizar los niveles de CPK ante síntomas de miopatía (5).

Por otra parte, la miopatía causada por estatinas metabolizadas en hígado por el citocromo P450-3A4 (atorvastatina, cerivastatina, lovastatina y simvastatina) se ve favorecida cuando se asocian con fármacos inhibidores potentes del citado citocromo, que aumentan sus niveles plasmáticos, tales como antibióticos macrólidos (incluyendo eritromicina), antifúngicos imidazóli-

cos (itraconazol y ketoconazol), ciclosporina, nefazodona, ácido valproico, ciertos antirretrovirales (ritonavir, indinavir, amprenavir), y verapamilo. En este sentido interaccionan en menor grado, o no interaccionan, fluvastatina, que es metabolizada fundamentalmente en citocromo P450-2C9, y pravastatina que no es metabolizada en el citocromo P450 (5, 6).

El Sistema Español de Farmacovigilancia (FEDRA) detectó, mediante la comunicación de tarjetas amarillas, la aparición de una serie de casos de rhabdomiólisis, asociado al uso de cerivastatina, sola o en combinación con otros fármacos, especialmente con gemfibrozilo (7), (tabla 3).

Tabla 3:
Efectos adversos musculares, fracaso renal agudo y muertes, asociados a estatinas, comunicados en el total FEDRA y en la CAV, en el período 1991-2001 (7)

FÁRMACO (*)	TOTAL FEDRA (CAV) - 1991-2001			
	MIOPATIA, MIALGIA O DEBILIDAD MUSCULAR	RABDOMIÓLISIS	FRACASO RENAL AGUDO	MUERTE
ATORVASTATINA	56 (6)	2 (1)	1 (-)	-
ATOR + GEMFIBROZILO	3 (-)	1 (-)	-	-
CERIVASTATINA	60 (5)	18 (2)	6 (1)	2 (-)
CERI + GEMFIBROZILO	29 (4)	54 (4)	13 (1)	2 (1)
CERI + CICLOSPORINA	-	2 (-)	1 (-)	-
CERI+ VERAPAMILO	-	1 (-)	-	-
CERI +GEMFIBR+ CICLOSPORINA	1 (-)	2 (1)	-	-
FLUVASTATINA	17 (2)	-	-	-
LOVASTATINA	72 (6)	2 (-)	2 (-)	-
PRAVASTATINA	49 (4)	1 (-)	-	-
SIMVASTATINA	55 (5)	4 (-)	1 (-)	1 (-)
SIMVAS + GEMFIBROZILO	-	2 (-)	1 (-)	-
TOTAL	342 (32)	89 (8)	25 (2)	5 (1)

(*) El orden cronológico de comercialización de las estatinas en España es el siguiente: lovastatina (1990), simvastatina (1991), pravastatina (1992), fluvastatina (1996), atorvastatina (1997) y cerivastatina (1998).

Cerivastatina, utilizada en monoterapia o en asociación con otros fármacos, especialmente con gemfibrozilo, destaca por su impacto en la aparición de mialgia, miopatía o debilidad muscular con 90 casos del total de 342 casos comunicados en el sistema FEDRA (26% del

total de casos de las estatinas). Igualmente destaca su gran impacto en la aparición de rhabdomiólisis, ya que presenta 77 casos del total de 89 casos comunicados (87% del total). En cuanto a la aparición de efectos adversos fatales, tales como el fracaso renal agudo y muertes asociadas, cerivastatina destaca con el 80% de todos los casos en ambos efectos adversos.

Ello es especialmente relevante en la medida que cerivastatina es la última estatina comercializada en España (1998) y por tanto constituye el fármaco con menor periodo de tiempo de exposición en el plazo analizado (1991-2001).

2. ESTATINAS Y EFICACIA CLÍNICA

El efecto farmacológico de las estatinas es dosis-dependiente, presentando todas una eficacia similar, cuando se administran a dosis equipotentes (tabla 4). Poseen una curva dosis-respuesta no lineal (a dosis altas la curva alcanza una meseta), por lo que su efecto no aumenta proporcionalmente con la dosis (8).

Tabla 4:
Dosis equipotentes de estatinas (en mg) (8)

ATORVASTATINA	FLUVASTATINA	LOVASTATINA	PRAVASTATINA	SIMVASTATINA
5*	40	20	20	10
10	80	40	40	20

(*) La presentación de 5 mg de atorvastatina no está comercializada en España.

En la tabla 5 se recoge la eficacia clínica de las estatinas; este tema fue tratado en el INFAC 1999;7 (Nº 10).

Tabla 5:
Eficacia clínica de las estatinas, demostrada mediante grandes ensayos clínicos controlados aleatorizados de más de 2 años de duración (9)

ESTATINA	HIPERCOLESTEROLEMIA PRIMARIA Y MIXTA	PREVENCIÓN PRIMARIA ECC	PREVENCIÓN SECUNDARIA ECC	PREVENCIÓN PRIMARIA MORTALIDAD GLOBAL	PREVENCIÓN SECUNDARIA MORTALIDAD GLOBAL
ATORVASTATINA	SÍ	NO	NO	NO	NO
CERIVASTATINA	SÍ	NO	NO	NO	NO
FLUVASTATINA	SÍ	NO	NO	NO	NO
LOVASTATINA	SÍ	SÍ	NO	NO	NO
PRAVASTATINA	SÍ	SÍ	SÍ	NO	SÍ
SIMVASTATINA	SÍ	NO	SÍ	NO	SÍ

ECC: Enfermedad Cardiocoronaria.

Es necesario destacar que:

- En prevención primaria, sólo **pravastatina** (estudio WOSCOP) y **lovastatina** (estudio AFCAPS) han demostrado su eficacia en la reducción estadísticamente significativa de la morbi-mortalidad cardiocoronaria. Sin embargo, ninguno de estos dos fármacos (únicas estatinas estudiadas en grandes ensayos en prevención primaria) ha demostrado su eficacia de forma estadísticamente significativa en la reducción de la mortalidad global.
- En prevención secundaria, **simvastatina** (estudio 4S) y **pravastatina** (estudios CARE y LIPID) han demostrado su eficacia en la reducción estadísticamente significativa de la morbi-mortalidad cardiocoronaria. También ambos fármacos han demostrado reducir la mortalidad global de forma estadísticamente significativa (4S y LIPID).
- Llama la atención que atorvastatina sea la estatina más prescrita en nuestra comunidad, a pesar de no disponer, en la actualidad, de datos que demuestren reducción de morbi-mortalidad cardiovascular.

3. CONCLUSIONES

El caso cerivastatina ha puesto de relieve nuevamente la necesidad de adoptar el principio de precaución a la hora de seleccionar fármacos eficaces, eligiendo siempre aquellos de los que se disponga de más y mejores datos de seguridad, y que habitualmente son los que llevan más tiempo comercializados. Cerivastatina no había demostrado igualdad ni superioridad alguna en cuanto a prevención cardiovascular frente a lovastatina, pravastatina y simvastatina, además de no haber garantizado plenamente su seguridad, debido a su reciente comercialización.

En la actualidad, las estatinas que disponen de mejor relación demostrada de riesgo/beneficio son **lovastatina, pravastatina, y simvastatina**, lo que les hace candidatas para su selección.

BIBLIOGRAFÍA

1. Agencia Española del Medicamento. Nota informativa 8 de agosto de 2001.
2. Agencia Española del Medicamento. Nota informativa 30 de mayo de 2001.
3. Dpto Sanidad. Gobierno Vasco. Base de Datos de Prescripción. Vitoria-Gasteiz. 2000.
4. Collinson HL, Wheeler DC. Drug-induced rhabdomyolysis. *Adverse Drug Reaction Bulletin* 1999; 196: 747-750.
5. Shek A, Ferrill MJ. Statin-Fibrate combination therapy. *Ann Pharmacother* 2001; 35: 908-17.
6. Agencia Española del Medicamento. Nota informativa 2 de julio de 2001.
7. Centro de Farmacovigilancia del País Vasco. Informe de casos de Rabdomiólisis debido a estatinas (1991-2001). Hospital de Galdakao.
8. Roberts WC. The rule of 5 and the rule of 7 in lipid-lowering by statin drugs. *Am J Cardiol* 1997; 80: 106-7.
9. Selección de estatinas en la prevención del riesgo cardiocoronario. Información Farmacoterapéutica de la Comarca (INFAC) 1999; 7: 52-55.

Fecha revisión bibliográfica: setiembre 2001

RIESGOS CARDIOVASCULARES DE CELECOXIB Y ROFECOXIB

A finales de agosto de 2001 se publicó un artículo en JAMA (1) en el que se analizaba el riesgo cardiovascular asociado a celecoxib y rofecoxib. Este artículo ha levantado una cierta polémica sobre la seguridad de dichos medicamentos. Sin embargo, esto no es nuevo, ya que a partir de la publicación del ensayo VIGOR en el año 2000 (2) (ver INFAC 2001;9 N°1), se comenzó a plantear la duda de si los COXIB aumentaban el riesgo de sufrir eventos cardiovasculares.

Los autores del mencionado estudio del JAMA (1), analizaron los eventos cardiovasculares observados en 4 ensayos clínicos realizados con rofecoxib y celecoxib; además estudiaron los episodios cardiovasculares notificados a la Food and Drug Administration (FDA) en EEUU producidos por estos 2 medicamentos y también realizaron un análisis comparativo indirecto de los infartos de miocardio producidos en los ensayos clínicos con rofecoxib (VIGOR) y celecoxib (CLASS), con respecto a los producidos en el grupo placebo (23.407 pacientes) de un meta-análisis de ensayos clínicos de aspirina frente a placebo, en prevención primaria de episodios cardiovasculares.

- En el primer ensayo clínico analizado, VIGOR (8.076 pacientes con artritis reumatoide tratados durante 9 meses, en el que se excluyeron entre otros, los pacientes candidatos a recibir tratamiento antiagregante plaquetar), se observó una mayor incidencia de episodios tromboticos cardiovasculares con rofecoxib que con naproxeno, RR=2,38 (95% IC, 1,39-4,00; p=0,002) (2).
- En el ensayo clínico CLASS (8.059 pacientes con artrosis o artritis reumatoide tratados con celecoxib, diclofenaco o ibuprofeno durante 6 meses), se permitió el uso de aspirina en pacientes que necesitaran tratamiento antiagregante plaquetar. No se observaron diferencias significativas en cuanto a la incidencia de eventos cardiovasculares entre celecoxib, diclofenaco e ibuprofeno (3).
- En los ensayos clínicos 085 y 090 participaron 1042 y 978 pacientes respectivamente con osteoartritis de rodilla, que recibieron tratamiento con rofecoxib, nabumetona o placebo. Se permitió el uso de aspirina en pacientes que necesitaran tratamiento antiagregante plaquetar. No hubo diferencias significativas con respecto a eventos cardiovasculares entre rofecoxib, nabumetona y placebo (1).
- Por el contrario, en la comparación indirecta con los pacientes que estaban tomando placebo en el meta-análisis de los ensayos aspirina versus placebo de prevención primaria cardiovascular, las tasas

de infarto de miocardio anualizadas eran significativamente superiores con los inhibidores de la COX-2 que con el placebo: 0,52% para placebo; 0,74% para rofecoxib y 0,80 % para celecoxib (1).

A raíz de estos resultados, los autores se plantean la hipótesis de si los inhibidores de la COX-2, además de carecer de efecto antitrombótico, podrían tener un efecto protrombótico.

Por otra parte, en junio de 2001 se presentó en un congreso europeo de reumatología, un meta-análisis de dudosa calidad, que incluyó 19 estudios (fases II a V) con rofecoxib frente a placebo o frente a AINE. En dicho meta-análisis se observó que el riesgo de sufrir un episodio cardiovascular trombotico (muerte de origen cardiovascular o desconocido, ictus o infarto de miocardio), fue similar en los pacientes tratados con rofecoxib, placebo, diclofenaco, nabumetona e ibuprofeno. Sin embargo, los episodios cardiovasculares tromboticos fueron significativamente menores con naproxeno que con rofecoxib (4).

El mayor número de episodios cardiovasculares observado en el estudio VIGOR no se sabe si se debe únicamente a que el naproxeno actúa sobre la COX-1 y consecuentemente presenta actividad antiagregante plaquetar (y los inhibidores de la COX-2 no), o se debe también en parte, a que el rofecoxib tiene un efecto protrombótico (5). Por el contrario, en los estudios CLASS, 085 y 090, en los que los pacientes podían tomar aspirina como antiagregante plaquetar no se observaron diferencias significativas en la incidencia de episodios cardiovasculares entre los inhibidores de la COX-2 y los AINE. Por otra parte, la comparación de los episodios cardiovasculares observados con rofecoxib y celecoxib con respecto al grupo placebo del meta-análisis de los ensayos clínicos de aspirina versus placebo en prevención primaria, tiene muchas limitaciones metodológicas. También el meta-análisis de los 19 estudios con rofecoxib presentado en un congreso europeo de reumatología tiene muchas limitaciones metodológicas. A la vista de la información analizada, no está muy claro si los inhibidores de la COX-2 tienen acción protrombótica o no. Por todo ello, es necesario realizar un ensayo clínico controlado aleatorizado con diseño adecuado para conocer si los inhibidores de la COX-2 aumentan o no el riesgo cardiovascular.

Por el momento, ante la ausencia de información concluyente, en caso de necesitar un antiinflamatorio, parece prudente no administrar un inhibidor de la COX-2 a los pacientes con enfermedad cardiovascular.

Parece prudente no administrar un inhibidor de la COX-2 a los pacientes con enfermedad cardiovascular.

Tras la publicación del artículo del JAMA, la Agencia Española del Medicamento publicó los días 23 de agosto y 3 de septiembre (6) (7), sendas notas informativas recordando que:

- Rofecoxib y celecoxib están contraindicados en pacientes que presenten insuficiencia cardiaca congestiva grave, por la posible retención de líquidos y edemas que pueden ocasionar.
- Precaución en pacientes con hipertensión arterial, pues puede agravarse o descontrolarse.
- Posibilidad de interacción con anticoagulantes orales, recomendando la monitorización del índice del tiempo de protrombina (INR).

- Rofecoxib y celecoxib no son sustitutos del ácido acetilsalicílico en la profilaxis vascular debido a su falta de efecto sobre las plaquetas.
- Entre sus efectos adversos no debe descartarse la posibilidad poco frecuente de signos o síntomas de hipertensión arterial, palpitaciones, edemas, insuficiencia cardiaca, insuficiencia ventricular izquierda o infarto de miocardio.
- Rofecoxib y celecoxib se deben utilizar únicamente en las indicaciones aprobadas para cada uno de ellos y sin sobrepasar las dosis máximas diarias autorizadas: 25 mg para rofecoxib y 400 mg para celecoxib.

BIBLIOGRAFÍA

1. Mukherjee D, Nissen SE, Topol EJ. Risk of Cardiovascular Events Associated with Selective COX-2 Inhibitors. *JAMA* 2001;286:954-9.
2. Bombardier C, Laine L, Reicin A, Shapiro D, Burgos-Vargas R, Davis B et al. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2000;343:1520-8.
3. Silverstein FE, Faich G, Goldstein JL, Simon LS, Pincus T, Whelton A et al. Gastrointestinal toxicity with celecoxib vs nonsteroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis an rheumatoid arthritis. *The CLASS study: a randomized controlled trial.* *JAMA* 2000;284:1247-55.
4. Konstam MA, Weir MW, Reicin A, Shapiro D, Sperling RS, Barr E et al. Cardiovascular Thrombotic Events in Controlled Clinical Trials of Rofecoxib. *Circulation* 2001;104:r15-r23.
5. Targum SL. Review of cardiovascular safety database of rofecoxib. *Food and Drug Administration*: 2001.
6. Agencia Española del Medicamento. Nota Informativa 23 de Agosto de 2001.
7. Agencia Española del Medicamento. Nota Informativa 3 de septiembre de 2001.

Fecha revisión bibliográfica: setiembre 2001

AGRADECIMIENTOS: Agradecemos la colaboración de los doctores José Miguel Rodríguez Sasiain, Carmelo Aguirre y Montserrat García del Centro Vasco de Farmacovigilancia, por la elaboración del editorial de este número, el suministro de los datos de farmacovigilancia de estatinas (Tabla 3) y la revisión del texto.

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 Aizpuru, Iciar Alfonso, Izaskun Aranzegi, María Armendáriz, Maitte Callén, Arrixe Etxebarria, Julia Fernández, Susana Fernández, Iñaki García, Juan José Iglesias, Josune Iribar, Nekane Jaio, Itxasne Lekue, Javier Martínez, Carmela Mozo, Elena Oloquiegui, Elena Ruiz de Velasco, Rita Sainz de Rozas, Javier Urraca, Elena Valverde.

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



Osakidetza
Servicio vasco de salud



EUSKO JAURLARITZA
GOBIERNO VASCO

OSASUN SAILA
DEPARTAMENTO DE SANIDAD