

## Sumario

### ACTUALIZACIÓN EN EL TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA CRÓNICA

- INTRODUCCIÓN
- TRATAMIENTO DE LA EPOC ESTABLE
  - BRONCODILATADORES
    - Anticolinérgicos
    - Beta-2 adrenérgicos de acción corta
    - Beta-2 adrenérgicos de acción larga
    - Ipratropio vs beta-2 adrenérgicos
    - Asociación de anticolinérgicos con beta-2 adrenérgicos
    - Teofilina
  - CORTICOIDES
    - Corticoides inhalados
    - Corticoides orales
  - ANTIBIOTICOS
  - MUCOLÍTICOS
  - OTROS TRATAMIENTOS
- TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE LAS EXACERBACIONES EXTRAHOSPITALARIAS
- CONCLUSIONES

### EVALUACIÓN DEL IMPACTO DEL BOLETÍN INFAC MEDIANTE ENCUESTA TELEFÓNICA

## ACTUALIZACIÓN EN EL TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA CRÓNICA

### INTRODUCCIÓN

La **enfermedad pulmonar obstructiva crónica** (EPOC) es una de las principales causas de morbimortalidad en todo el mundo y ha ido en aumento en los últimos años. Su prevalencia entre la población de 40 a 69 años en España es del 9,11% (14,3% en varones y 3,9% en mujeres) y aumenta de forma espectacular en mayores de 60 años muy fumadores (1).

La EPOC se caracteriza por la presencia de obstrucción progresiva de las vías aéreas, poco o nada reversible y se puede acompañar de hiperreactividad bronquial. Se asocia a una respuesta inflamatoria de la vía respiratoria frente a humo de tabaco y otros irritantes. Es necesario demostrar un patrón espirométrico obstructivo para confirmar el diagnóstico (2,3).

El tabaquismo es el factor de riesgo más importante en el desarrollo de la EPOC; tan sólo el 4,1% de estos enfermos no son fumadores (1,2,3). Por tanto **es una enfermedad prevenible**. En enfermos con EPOC, el cese del hábito tabáquico frena el deterioro de la función pulmonar (2,3).

El diagnóstico diferencial entre EPOC y asma es difícil, sobre todo en pacientes asmáticos muy evolucionados (2). En nuestro medio el 21,7% de los pacientes con EPOC presenta una prueba broncodilatadora positiva (1), y son, por tanto, los que tendrían mayor probabilidad de tener un componente asmático.

La EPOC se suele clasificar en distintos estadios, en función del FEV1 (volumen espiratorio forzado en el primer segundo) y porcentaje FEV1/FVC (capacidad vital forzada), y por otros parámetros como pueden ser los síntomas, el número de exacerbaciones o de ingresos (2,3). No obstante, en la EPOC, la correlación entre los síntomas y el grado de obstrucción no suele ser buena (3).

El tratamiento de la EPOC es complejo debido a la ausencia de terapias que modifiquen el curso de la enfermedad (salvo el abandono del hábito tabáquico) y a que el beneficio de los fármacos disponibles es sólo modesto. Los objetivos del tratamiento son el alivio de síntomas, la prevención de exacerbaciones, preservar la función pulmonar y mejorar la calidad de vida y la supervivencia (2,3).

En este boletín nos centraremos exclusivamente en el tratamiento farmacológico de la EPOC; no obstante, no hay que olvidar que **sólo la deshabituación tabáquica y la oxigenoterapia domiciliaria (ésta última en los casos de EPOC en grado severo con hipoxemia) han demostrado aumentar la esperanza de vida** (2,3,4).

*El abandono del tabaco es la única medida efectiva para prevenir la EPOC y frenar su progresión.*

## TRATAMIENTO DE LA EPOC ESTABLE

### 1. BRONCODILATADORES

**Los broncodilatadores inhalados son la base del tratamiento farmacológico actual.** Producen ligeros incrementos en el FEV1 (<10%), pero mejoran los síntomas y la calidad de vida, aunque no se demuestre reversibilidad de la obstrucción de vías aéreas (4). Pueden administrarse de forma regular o a demanda; la elección del tratamiento broncodilatador depende fundamentalmente de la respuesta individual de cada paciente en el alivio de los síntomas y de los efectos adversos (3).

#### 1.1. ANTICOLINÉRGICOS

El uso regular de anticolinérgicos (bromuro de ipratropio, tiotropio) es más eficaz que placebo en la mejora de la función pulmonar y de los síntomas en pacientes con EPOC, si bien no mejoran el pronóstico de la enfermedad a largo plazo (4). Su inicio de acción es más lento que los beta-2 adrenérgicos de acción corta pero su efecto es más prolongado (2).

Próximamente se comercializará el **bromuro de tiotropio**, que presenta las ventajas de una vida media más prolongada que el ipratropio (lo que permite su administración en dosis única diaria) y una mejora del FEV1 ligeramente superior a éste. No obstante son necesarios más datos sobre su efectividad a nivel de otros parámetros, tales como la mejora de síntomas o la calidad de vida, así como estudios a largo plazo (5).

#### 1.2. BETA-2 ADRENÉRGICOS DE ACCIÓN CORTA

Los beta-2 adrenérgicos de acción corta (salbutamol, terbutalina), administrados de forma regular en EPOC moderada-severa, mejoran la función pulmonar (media 140 ml en el FEV1) y la disnea en comparación con placebo. No mejoran la tolerancia al ejercicio. Faltan estudios sobre el efecto de estos fármacos a nivel de la frecuencia de hospitalizaciones o de exacerbaciones. A corto plazo no producen efectos adversos graves. Si bien es más probable que los pacientes con prueba broncodilatadora positiva respondan más a los beta-2 adrenérgicos, la ausencia de ésta no excluye un beneficio clínico (6).

#### 1.3. BETA-2 ADRENÉRGICOS DE ACCIÓN LARGA

Los beta-2 adrenérgicos de larga duración mejoran ligeramente el FEV1 (aproximadamente 100 ml), así como la disnea y la calidad de vida en pacientes con EPOC. La mejora en los síntomas no se ve reflejada en el aumento que cabría esperar en el FEV1 (7). La mayoría de los ensayos están realizados con salmeterol, ya que los estudios realizados con formoterol en la EPOC incluyen pocos pacientes.

Pueden ser útiles cuando predominen los síntomas nocturnos y para reducir el número de inhalaciones diarias (2).

#### 1.4. IPRATROPIO VS BETA-2 ADRENÉRGICOS

Una revisión sistemática que recoge los resultados de 7 ensayos clínicos comparando ipratropio con **beta-2 adrenérgicos de acción corta** durante 90 días concluye que ipratropio es más eficaz en la mejora del FEV1 (4,8). Además, el hecho de que la respuesta a los beta-2 adrenérgicos disminuye con la edad, y el menor potencial de efectos adversos de taquicardia y temblor de los anticolinérgicos en comparación con los beta-2, hace que **los anticolinérgicos se consideren el tratamiento inicial de elección en las guías de tratamiento de la EPOC (9).**

En un ensayo que compara salmeterol con ipratropio y placebo, se encontraron mejoras significativas del FEV1 a favor de salmeterol durante las semanas 4 y 8, pero no en la semana 12 (10). No obstante, estos resultados pueden estar sesgados, ya que los pacientes asignados al grupo de salmeterol tenían una EPOC más leve y una mejor respuesta broncodilatadora en comparación con aquellos asignados a ipratropio.

#### 1.5. ASOCIACIÓN DE ANTICOLINÉRGICOS CON BETA-2 ADRENÉRGICOS

Los anticolinérgicos y los beta-2 adrenérgicos tienen distintos mecanismos de acción. La asociación de bromuro de ipratropio con beta-2 adrenérgicos de acción corta ha demostrado mejoras significativas en el FEV1, del 25% aproximadamente, en comparación con cada uno de los fármacos por separado (4). Además de mejorar la eficacia, esta asociación puede disminuir el riesgo de efectos adversos derivados de la utilización de dosis altas de sólo uno de ellos (3).

La asociación de salmeterol con bromuro de ipratropio no ha sido suficientemente estudiada. En un ensayo reciente, la asociación fue superior a salmeterol sólo en cuanto a la mejora del FEV1, pero no se observaron diferencias en el control de síntomas o en la necesidad de medicación de rescate (11). En otro estudio esta asociación fue superior a salmeterol en la mejora de la calidad de vida (4).

#### 1.6. TEOFILINA

A corto plazo, la teofilina tiene un ligero efecto broncodilatador en pacientes con EPOC. Sin embargo, tiene un estrecho margen terapéutico y los efectos adversos son frecuentes, incluso dentro del rango terapéutico (4). Actualmente su uso quedaría restringido a aquellos pacientes que ya están adecuadamente controlados con teofilina o bien en los que no respondan a otros tratamientos.

*Los broncodilatadores inhalados son la base del tratamiento farmacológico de la EPOC.*

## 2. CORTICOIDES

### 2.1. CORTICOIDES INHALADOS

Aunque los corticoides inhalados son la base del tratamiento del asma, su eficacia en la EPOC es muy controvertida, ya que, a diferencia del asma, la inflamación en la EPOC no es suprimida por los corticoides orales o inhalados, incluso a dosis altas. Sin embargo, el 70% de los pacientes con EPOC reciben corticoides inhalados en Reino Unido (12). En un estudio realizado en 4 centros de salud de Gipuzkoa el 65% de los pacientes con EPOC recibían corticoides inhalados, y ello supone aproximadamente el 40% del consumo global de corticoides inhalados.

Los estudios con corticoides inhalados no han demostrado disminuir la caída del FEV1 (12-17). En la tabla 1 se resumen los estudios más relevantes realizados con estos fármacos en el tratamiento de la EPOC a largo plazo.

En muchas ocasiones se ha recomendado valorar la respuesta a corticoides orales (generalmente durante dos semanas) antes de iniciar un tratamiento con corticoides inhalados. No obstante se ha visto que esta prueba no sirve para predecir la respuesta a los corticoides inhalados (3,16). Teniendo en cuenta estos datos, el Panel de Expertos del GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease) recomienda realizar un curso con corticoides inhalados de 6 semanas a 3 meses de duración para identificar aquellos pacientes que podrían beneficiarse del tratamiento (3).

**Tabla 1:**  
**Estudios de larga duración (> 1 año) realizados con corticoides inhalados en la EPOC**  
**(estudios realizados en pacientes con prueba broncodilatadora negativa)**

ESTUDIO	PACIENTES	INTERVENCIÓN	RESULTADOS
Van Grunsven, 1999 Meta-análisis (13)	183 pacientes EPOC moderada-severa Prueba broncodilatadora negativa (<10% con terbutalina o salbutamol) Fumadores o exfumadores.	Beclometasona 1500 mcg/día o budesonida 800-1600 mcg/día vs placebo 2 años	No diferencias en el FEV1 postbroncodilatación. Mejora en el FEV1 prebroncodilatación (34 ml). No beneficio en la frecuencia de exacerbaciones.
Copenhagen City Lung Study, 1999 (14)	290 pacientes EPOC muy leve (FEV1 postbroncodilatación 86%) Prueba broncodilatadora negativa (<15% con terbutalina y prednisona oral 10-12 días).	Budesonida Turbuhaler 400 mcg/12h inh. vs. placebo 3 años	No diferencias en la caída del FEV1.
EUROSCOP, 1999 (15)	1227 pacientes EPOC leve (FEV1 postbroncodilatación 77%) Prueba broncodilatadora negativa (<10% con terbutalina) Fumadores actuales	Budesonida Turbuhaler 400 mcg/12h inh. vs. placebo 3 años	Ligera mejora en la caída del FEV1 a los 6 meses. No diferencias en la caída del FEV1 después (de 6 meses a 3 años). Más candidiasis orofaríngea y lesiones de piel con budesonida.
ISOLDE, 2000 (16)	751 pacientes EPOC moderada severa (FEV1 postbroncodilatación 50%) Prueba broncodilatadora negativa (<10% con salbutamol)	Fluticasona 500 mcg/12h inh con cámara vs. placebo 3 años	No diferencias en la caída del FEV1. Frecuencia anual de exacerbaciones ligeramente menor con fluticasona (0,99 vs 1,32). El test con un curso corto con prednisona oral no sirve para predecir la respuesta a corticoides inhalados. Comentario: sólo el 54% de pacientes completaron el estudio.
Lung Health Study Research Group, 2000 (17)	1116 pacientes EPOC leve-moderada (FEV1 prebroncodilatación 64%)	Triamcinolona 600 mcg/12h inh. vs. Placebo 3 años	No diferencias en la caída del FEV1. Ligeras mejoras en algunas variables secundarias (síntomas respiratorios, utilización de servicios sanitarios)

Concluyendo, **los resultados de los ensayos clínicos a largo plazo confirman la limitada utilidad de los corticoides inhalados en la EPOC, lo que no justifica el uso**

**generalizado de estos fármacos. La decisión de utilizarlos debe basarse en la respuesta clínica y se debería monitorizar periódicamente su efectividad (12).**

## 2.2. CORTICOIDES ORALES

Aproximadamente el 10% de los pacientes con EPOC estable presentan mejora sintomática y del FEV1 con corticoides orales (18). Debido a su eficacia limitada y al potencial de efectos adversos, no está recomendado el uso a largo plazo de estos fármacos (3).

## 3. ANTIBIÓTICOS

El tratamiento antibiótico a largo plazo no previene las exacerbaciones en la EPOC estable (4).

## 4. MUCOLÍTICOS

En una reciente revisión sistemática (19) se ha constatado que en pacientes con bronquitis crónica o EPOC, el uso regular de mucolíticos frente a placebo produce una ligera reducción en la frecuencia de exacerbaciones (reducción de 0,07 exacerbaciones/mes de invierno) y un efecto algo mayor en la reducción de días de incapacidad (0,56 días/mes menos de incapacidad). Es de destacar que no modifican el FEV1. La mayoría de los estudios están realizados en pacientes con bronquitis crónica y obstrucción leve que, paradójicamente, presentan una frecuencia basal de exacerbaciones muy elevada (5,5 exacerbaciones/año). Más de la mitad de los estudios utilizan N-acetilcisteína, si bien se incluyen también otros principios activos (ambroxol, bromhexina, etc.). Hay heterogeneidad entre los resultados de los distintos estudios.

El beneficio de los mucolíticos es demasiado pequeño (aproximadamente una exacerbación menos por tomar mucolíticos durante 2-3 años) como para justificar su uso rutinario (3,20).

*No está justificado el uso generalizado de corticoides inhalados en la EPOC.*

## 5. OTROS TRATAMIENTOS (3)

- La oxigenoterapia domiciliaria puede aumentar la supervivencia en pacientes con hipoxemia.
- Se recomienda el uso de la vacuna antigripal, ya que puede reducir la frecuencia de exacerbaciones.
- No hay datos suficientes que apoyen el uso generalizado de la vacuna antineumocócica en pacientes con EPOC. Sin embargo, algunos organismos como el Center for Disease Control (CDC) recomiendan su uso.

### TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE LAS EXACERBACIONES EXTRAHOSPITALARIAS (3, 21)

- Se debe intensificar el tratamiento con broncodilatadores beta-2 adrenérgicos de acción corta y/o anticolinérgicos.
- Los corticoides orales son efectivos en las exacerbaciones. Habitualmente se utiliza prednisona oral 40-60 mg/día durante 10-14 días.
- Se recomienda el tratamiento antibiótico en pacientes que cumplen 2 de los siguientes criterios: aumento del volumen de la expectoración, aumento de la purulencia del esputo, aumento de la disnea. En nuestro medio el tratamiento de elección es la asociación de amoxicilina a dosis altas con clavulánico. El uso de nuevas quinolonas (moxifloxacino, levofloxacino) debería restringirse a los casos graves o rebeldes, situación poco habitual en Atención Primaria (ver infac 2001, 9 - Nº 1).
- Los mucolíticos y teofilina no son eficaces en las exacerbaciones. La teofilina puede ser perjudicial.

## CONCLUSIÓN:

- El cese del hábito tabáquico es la intervención más efectiva para reducir el riesgo de desarrollar EPOC y para frenar su progreso.
- El tratamiento broncodilatador con anticolinérgicos o beta-2 adrenérgicos por vía inhalatoria es la base del tratamiento sintomático de la EPOC. La combinación de ambos tiene un efecto aditivo.
- El tratamiento prolongado con corticoides inhalados no modifica la caída a largo plazo del FEV1. Los resultados de los ensayos clínicos a largo plazo confirman la limitada utilidad de los corticoides inhalados en la EPOC, lo que no justifica el uso generalizado de estos fármacos. Deben reservarse sólo para pacientes con una respuesta espirométrica clara a corticoides inhalados.
- Debido a su limitado beneficio, no se recomienda el uso generalizado de los mucolíticos en la EPOC.
- Durante las exacerbaciones, se recomienda intensificar el tratamiento broncodilatador y utilizar un curso corto de corticoides orales. Puede estar indicado el tratamiento antibiótico.



**BIBLIOGRAFÍA**

1. Sobradillo V, Miravittles M, Gabriel R, Jiménez-Ruiz CA, Villasanté C, Masa JF, et al. Geographic Variations in Prevalence and Underdiagnosis of COPD. Results of the IBERPOC Multicentre Epidemiological Study. *Chest* 2000; 118:981-9.
2. Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria semFYC. Programas Básicos de Salud: EPOC. Madrid: SemFYC;1999.
3. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease NHLBI/WHO workshop report, 2001.  
Available at: [http://www.goldcopd.com/exec\\_summary/summary\\_2001](http://www.goldcopd.com/exec_summary/summary_2001)
4. Kerstjens H, Postma D. Chronic obstructive pulmonary disease. In: *Clinical Evidence* 2001; 5:1028-1039.
5. Van Noord JA, Bantje ThA, Eland ME, Kordecki L, Cornelissen PJG. A randomised controlled comparison of tiotropium and ipratropium in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. The Dutch Tiotropium Study Group. *Thorax* 2000; 55(4):289-94.
6. Sestini P, Renzoni E, Robinson S, Poole P, Ram FSF. Short-acting beta 2 agonists for stable chronic obstructive pulmonary disease (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library, Issue 2, 2001. Oxford: Update Software.*
7. Appleton S, Smith B, Veale A, Bara A. Long-acting beta2-agonists for chronic obstructive pulmonary disease (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library, Issue 2, 2001. Oxford: Update Software.*
8. Rennard SI, Serby CW, Ghafouri M, Johnson PA, Friedman M. Extended therapy with ipratropium is associated with improved lung function in patients with COPD: a retrospective analysis of data from seven clinical trials. *Chest* 1996; 110:62-70.
9. Appleton S, Pilotto L, Smith B, Muhammad J. Anti-cholinergic bronchodilators versus beta2-adrenoreceptor agonists for stable chronic obstructive pulmonary disease (Protocol for a Cochrane Review). In: *The Cochrane Library, Issue 2, 2001. Oxford: Update Software*
10. Mahler DA, Donohue JF, Barbee RA, Goldman MD, Gross NJ, Wisniewski ME, et al. Efficacy of salmeterol xifanoate in the treatment of COPD. *Chest* 1999; 115(4):957-65.
11. Van Noord JA, De Munck DRAJ, Bantje ThA, Hop WCJ, Akveld MLM, Bommer AM. Long term treatment of chronic obstructive pulmonary disease with salmeterol and the additive effect of ipratropium. *Eur Respir J* 2000; 15(5):878-85.
12. Inhaled corticosteroids: their role in chronic obstructive pulmonary disease. *MeReC Bulletin* 2001; 11(6):21-4.
13. Van Grunsven PM, Van Schayck CP, Derenne JP, Kerstjens HAM, Renkema TEJ, Postma DS, et al. Long term effects of inhaled corticosteroids in chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis. *Thorax* 1999; 54(1):7-14.
14. Vestbo J, Sorensen T, Lange P, Brix A, Torre P, Viskum K. Long-term effect of inhaled budesonide in mild and moderate chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. *Lancet* 1999; 353(9167):1819-23.
15. Pauwels RA, Lofdahl CG, Laitinen LA, Schouten JP, Postma DS, Pride NB, et al. Long-Term Treatment with Inhaled Budesonide in Persons with Mild Chronic Obstructive Pulmonary Disease Who Continue Smoking. *N Eng J Med* 1999; 340(25):1948-53.
16. Burge PS, Calverley PMA, Jones PW, Spencer S, Anderson JA, Maslem TK. ISOLDE study investigators. Randomised, double blind, placebo controlled study of fluticasone propionate in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease: the ISOLDE trial. *BMJ* 2000; 320(7245):1297-1303.
17. The Lung Health Study Research Group. Effect of Inhaled Triamcinolone on the Decline in Pulmonary Function in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Eng J Med* 2000; 343(26):1902-9.
18. Callahan CM, Dittus RS, Katz BP. Oral corticosteroid therapy for patients with stable chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 1991; 114:216-23.
19. Poole PJ, Black PN. Mucolytic agents for chronic bronchitis (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library, Issue 2, 2001. Oxford: Update Software.*
20. Gibson PG. Review: Oral mucolytic agents reduce exacerbations and sick days in chronic bronchitis. *ACP J Club* 1999; 131:14
21. Snow V, Lascher S, Mottur-Pilson C, for the Joint Expert Panel on Chronic Obstructive Pulmonary Disease of the American College of Chest Physicians and the American College of Physicians-American Society of Internal Medicine. Evidence Base for Management of Acute Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Ann Intern Med* 2001; 134:595-9.

Fecha revisión bibliográfica: setiembre 2001

**AGRADECIMIENTOS:** Agradecemos al Dr. José Manuel Merino del Servicio de Neumología del Hospital Donostia la revisión del texto, así como sus acertados comentarios y sugerencias.

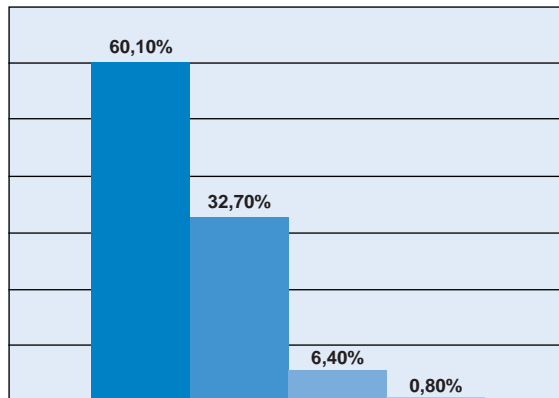
## EVALUACIÓN DEL IMPACTO DEL BOLETÍN INFAC MEDIANTE ENCUESTA TELEFÓNICA





A finales de septiembre del año 2000, se realizó una encuesta telefónica para conocer el impacto de lectura, valoración del contenido e identificación de áreas de mejora del boletín INFAC. Una empresa externa se encargó de la realización de las encuestas telefónicas a 404 médicos generales y pediatras de Osakidetza, seleccionados aleatoriamente.

A la vista de los resultados de la encuesta, queremos agradecer a nuestros lectores, la buena acogida y el interés que demuestran por el boletín Infác.

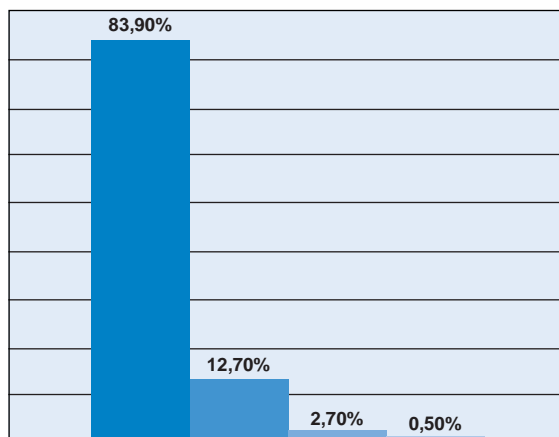
A continuación se exponen los principales resultados de dicha encuesta. En breve se expondrán los resultados completos de la encuesta en las páginas web del Departamento de Sanidad y de Osakidetza.





### HABITUALMENTE EL BOLETIN INFAC...



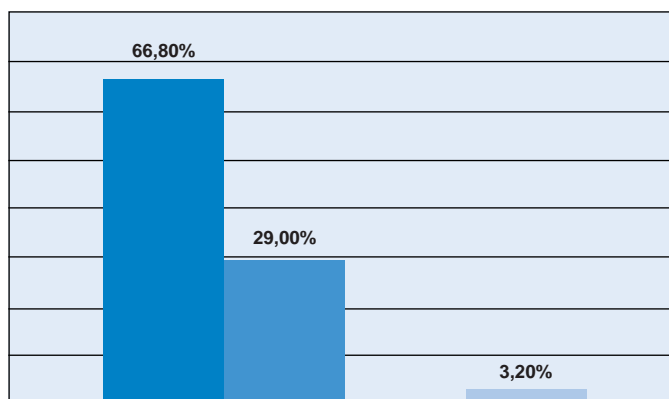
-  Ojea y lee los artículos que le parecen interesantes
-  Lo lee en su totalidad
-  Simplemente lo ojea
-  Ni lo lee ni lo ojea





### A SU JUICIO, EL CONTENIDO DEL BOLETIN INFAC...



-  Es interesante y de utilidad práctica para el médico de A.P.
-  Es interesante pero de poca utilidad práctica para el médico de A.P.
-  El interés del contenido del boletín es escaso
-  El interés del contenido del boletín es nulo

### CREE QUE LA INFORMACION PUBLICADA EN EL BOLETIN INFAC...



-  Es objetiva e independiente
-  Está algo sesgada
-  Está totalmente sesgada
-  Ns / Nc

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 Armendáriz, Maitte Callén, Arribu Etxebarria, Julia Fernández, Susana Fernández, Iñaki García, Josune Iribar, Nekane Jaio, Itsasne Lekue, Javier Martínez, Carmela Mozo, Elena Olloquegui, Elena Ruiz de Velasco, Rita Sainz de Rozas, Elena Valverde, Javier Urraca.

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



Osakidetza  
 Servicio vasco de salud



EUSKO JAURLARITZA  
 GOBIERNO VASCO

OSASUN SAILA  
 DEPARTAMENTO DE SANIDAD