

Sumario

PREVENCIÓN DE LA GASTROPATÍA POR AINE

- INTRODUCCIÓN
- ¿QUIÉN DEBERÍA RECIBIR GASTROPROTECCIÓN?
- ¿QUÉ PAPEL TIENE LA ERRADICACIÓN DE HELICOBACTER EN LA PREVENCIÓN DE LA GASTROPATÍA POR AINE?
- ¿QUÉ GASTROPROTECTOR SE DEBE UTILIZAR?
- ¿CUÁL ES EL PAPEL DE LOS COXIB?
- CONCLUSIONES
- BIBLIOGRAFÍA

¿INTERACCIONA OMEPRAZOL CON LOS ANTICOAGULANTES ORALES?

PREVENCIÓN DE LA GASTROPATÍA POR AINE

INTRODUCCIÓN

Los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) se sitúan entre las medicaciones más frecuentemente utilizadas; en nuestro medio se estima que más del 20% de la población mayor de 20 años consume AINE al menos durante un mes al año¹. Con frecuencia se emplean en procesos en los que no está clara la necesidad de un efecto antiinflamatorio.

La principal limitación para el empleo de AINE es la aparición de efectos adversos gastrointestinales (GI) y renales.

La gastropatía por AINE agrupa²:

1. Síntomas como dispepsia, náuseas, vómitos y dolor abdominal.
2. Lesiones en la mucosa visibles por endoscopia (úlceras endoscópicas).
3. Complicaciones GI severas, como la úlcera perforada y el sangrado.

El objetivo de la gastroprotección es evitar complicaciones graves de sangrado y perforación.

Se estima que entre el 15% y el 40% de los pacientes que toman AINE experimentan dispepsia. Sin embargo, estos **síntomas** frecuentes **no son predictores fiables de las complicaciones GI**. De hecho, el 50-60% de los pacientes que desarrollan una úlcera o complicación grave no presentan síntomas o signos de alerta previos. Tampoco está clara la relación entre las lesiones endoscópicas, que ocurren hasta en el 40% de los usuarios de AINE, y las complicaciones graves, que son mucho menos frecuentes, con una incidencia anual aproximada del 1,5%².

El objetivo de la gastroprotección es evitar las complicaciones graves de sangrado y perforación. Puesto que la incidencia de éstas es baja, no es factible tratar a todos los pacientes que vayan a tomar un AINE, y es necesario seleccionar a los pacientes en base a su riesgo basal de desarrollar complicaciones GI².

¿QUIÉN DEBERÍA RECIBIR GASTROPROTECCIÓN?

Existe acuerdo unánime en que **la gastroprotección debe destinarse a pacientes de alto riesgo**, ya que sólo en éstos obtendremos un beneficio aceptable en términos de número de eventos graves evitados. Es por ello necesario identificar y cuantificar los principales factores de riesgo. Para ello disponemos de los análisis secundarios de los ensayos clínicos MUCOSA³ y VIGOR⁴, así como de estudios observacionales^{5,6}, de base poblacional.

El ensayo MUCOSA, de 6 meses de duración, estudió el efecto de misoprostol en prevenir complicaciones GI de sangrado y perforación en más de 8.000 pacientes de edad avanzada con artritis reumatoide que tomaban AINE. El ensayo VIGOR comparó la incidencia de eventos GI clínicos (úlceras sintomáticas y complicaciones de sangrado y perforación) en 8.076 pacientes mayores de 50 años con artritis reumatoide tratados con rofecoxib o naproxeno durante 9 meses. Los resultados se exponen en la tabla 1.

Tabla 1.
Reducción de riesgo de desarrollar complicaciones y número necesario de pacientes a tratar (NNT) con distintas intervenciones según factores de riesgo

ESTUDIO	RESULTADO	REDUCCIÓN RELATIVA RIESGO (IC 95%)	NNT *
MUCOSA ³ Misoprostol vs placebo	Complicaciones GI probables		
	<i>Global (sin factores de riesgo específicos)</i>	27% (5-43%)	120**
	■ Historia de úlcera	52% (23-70%)	24
	■ Historia de sangrado	50% (4-74%)	22
	■ Discapacidad (>1,5 puntos cuestionario mHAQ)	87% (45-97%)	15
	■ Enfermedad cardiovascular	38% (15-55%)	64
VIGOR ⁴ Rofecoxib vs naproxeno	Úlceras clínicas + complicaciones		
	<i>Global (sólo complicaciones)</i>	57% (22-76%)	128
	<i>Global (úlceras clínicas más complicaciones)</i>	54% (36-66%)	41
	■ Historia de complicaciones GI***	61% (5-84%)	12
	■ Edad ≥ 75 años***	69% (15-88%)	10
	■ Uso concomitante con corticoides***	63% (44-75%)	28

* NNT: número necesario de pacientes a tratar durante el periodo del estudio para evitar una complicación severa probable (MUCOSA) o para evitar una úlcera o complicación severa (VIGOR).

** En el caso del MUCOSA, si nos referimos a úlceras confirmadas, el NNT sería 263 en lugar de 120.

*** Referido a úlceras clínicas más complicaciones.

De estos estudios se concluye que los **pacientes que más se benefician del tratamiento** son aquellos con historia de úlcera o sangrado^{3,4} (factor de riesgo más importante), edad superior a 75 años^{3,4}, discapacidad³ o artritis reumatoide severa⁴, comorbilidad grave (como enfermedad cardiovascular³) y terapia concomitante con corticoides sistémicos⁴.

La gastroprotección debe destinarse a pacientes de alto riesgo.

Los resultados de los estudios observacionales^{5,6} van en la misma línea. El uso de AINE se asocia con un riesgo 4 veces mayor de complicaciones GI severas. El riesgo es dosis-dependiente, se mantiene a lo largo del tratamiento y cesa completamente a los dos meses de haberlo finalizado. Como puede verse en la tabla 2, el riesgo de complicaciones se incrementa de forma importante con la edad y con la historia de úlcera péptica. Ibuprofeno a dosis ≤ 2.400 mg/día es el menos gastrolesivo, y piroxicam el más gastrolesivo.

Recomendaciones²⁻⁷:

De acuerdo a los datos anteriores y a las recomendaciones del National Institute for Clinical Excellence⁷ (NICE), **son candidatos a recibir gastroprotección, pacientes tratados con AINE con los siguientes factores de riesgo:**

- Historia previa de úlcera o complicaciones GI
- Edad avanzada (>65 años)
- Terapia concomitante con anticoagulantes o corticoides orales
- Presencia de comorbilidad grave (como enfermedad cardiovascular, renal o hepática severa)
- Dosis máximas de AINE durante periodos prolongados

En los pacientes que reciben aspirina a dosis bajas para prevención cardiovascular, se recomienda gastroprotección si además necesitan un AINE, o presentan historia de úlcera o sangrado GI. La presencia de otros factores de riesgo, como la edad o la comorbilidad ha de valorarse individualmente en estos pacientes².

Tabla 2.

Factores de riesgo de desarrollar complicaciones GI por AINE (sangrado, perforación), según estudios observacionales^{5,6}

	RR (IC 95%)
Uso de AINE (vs no uso)	4,2 (3,9-4,6)
Dosis de AINE (vs no uso)	
Baja	3,0 (2,6-3,4)
Media	4,1 (3,6-4,5)
Alta	6,9 (5,8-8,1)
Historia de úlcera	
Sin historia de úlcera	1 (Valor de referencia)
Historia de úlcera	5,9 (5,2-6,7)
Historia de úlcera complicada	15,4 (12,6-18,9)
Edad	
25-49	1 (Valor de referencia)
50-59	1,8 (1,5-2,1)
60-69	2,4 (2,2-2,7)
70-80	4,5 (4,0-4,9)
>80	9,2 (7,6-11,1)
Mujeres	1 (Valor de referencia)
Hombres	2,1 (1,9-2,3)
AINE individual vs no uso	
Diclofenaco dosis ≤ 100 mg/día	3,1 (2,0-4,7)
Diclofenaco dosis >100 mg/día	3,6 (2,3-5,6)
Ibuprofeno dosis ≤ 2.400 mg/día	2,1 (1,6-2,7)
Ibuprofeno dosis > 2.400mg/día	5,5 (3,0-10,0)
Indometacina dosis ≤ 100 mg/día	3,0 (2,2-4,2)
Indometacina dosis > 100 mg/día	6,5 (4,8-8,6)
Naproxeno dosis ≤ 1.000 mg/día	3,5 (2,8-4,3)
Naproxeno dosis > 1.000mg/día	5,1 (3,8-6,9)
Piroxicam dosis 20mg/día	6,3 (5,5-7,2)
Aspirina en prevención cardiovascular (75-300 mg) vs no uso	2,4 (1,9-2,9)
Asociaciones con otros fármacos	
AINE + aspirina	8,2 (5,3-12,8)
AINE + corticoide	8,5 (3,9-18,9)
AINE + anticoagulante oral (ancianos)	12,7 (6,3-25,7)

¿QUÉ PAPEL TIENE LA ERRADICACIÓN DE HELICOBACTER EN LA PREVENCIÓN DE LA GASTROPATÍA POR AINE?

Si bien algunos aspectos de la interacción entre *H. pylori* y úlcera por AINE siguen siendo controvertidos, las evidencias actuales indican que hay sinergia entre ambos: la infección por *H. pylori* y el uso de AINE aumentan el riesgo de sangrado GI 1,79 y 4,85 veces respectivamente, y cuando concurren ambos factores el riesgo aumenta 6,13 veces⁸.

Otra cuestión diferente es si la erradicación de *H. pylori* disminuye el riesgo de desarrollar una complicación GI en pacientes que toman AINE. Aunque hay discrepancias en los resultados de algunos estudios, las recomendaciones actuales van en la siguiente línea^{2,9,10}:

Recomendaciones:

- Cuando se va a iniciar un tratamiento a largo plazo con AINE o aspirina a dosis bajas en pacientes con historia de úlcera péptica (complicada o no) que no han sido tratados para erradicar *H. Pylori*, se recomienda realizar el test de *H. pylori* y, en caso positivo, erradicarlo.
- En pacientes sin historia de úlcera, de momento no está indicado realizar el test de *H. Pylori* (no hay estudios).
- En pacientes con antecedentes de úlcera o sus complicaciones, la erradicación de la infección por *H. pylori* no elimina la necesidad de gastroprotección.

¿QUÉ GASTROPROTECTOR SE DEBE UTILIZAR?

Una revisión Cochrane recoge los ensayos clínicos publicados hasta el año 2002¹¹, cuyos resultados más relevantes resumimos a continuación.

- **Disminución de complicaciones GI.** Sólo misoprostol a dosis de 200 mcg/6h ha demostrado reducir la incidencia de complicaciones graves frente a placebo, pero es mal tolerado (alta incidencia de diarrea).

Los gastroprotectores de elección son misoprostol y omeprazol.

En un ensayo clínico posterior¹² a la revisión, realizado en prevención secundaria de úlcera sangrante, no se detec-

taron diferencias estadísticamente significativas en la frecuencia de recurrencia de sangrado entre omeprazol más diclofenaco (6,4%) y celecoxib (4,9%). Al tratarse de pacientes de riesgo muy alto, este estudio no incluía grupo placebo, pero se estima que en estos pacientes el riesgo basal de recurrencia está en torno al 19%. Por tanto, ambas opciones reducen el riesgo de sangrado, pero no lo eliminan; de hecho, la frecuencia de recurrencia sigue siendo elevada a pesar de utilizar omeprazol o celecoxib (ver apartado referente a los COXIB).

En un ensayo clínico en pacientes con historia de sangrado que tomaban aspirina a dosis bajas para prevención cardiovascular, tras la erradicación de *H. Pylori*, lansoprazol redujo el riesgo de recurrencia frente a placebo¹³. Se trata de un grupo de pacientes muy seleccionado, probablemente poco representado en nuestro medio.

- **Úlceras endoscópicas.** Como ya se ha comentado, no hay evidencias convincentes de que las úlceras endos-

cópicas sean una medida de resultado (punto sustituto) razonable para estimar la incidencia de úlceras clínicas y complicaciones, que es el objetivo de la gastroprotección.

Los inhibidores de la bomba de protones (IBP), misoprostol y los antiH2 a dosis doble de la habitual (p.e. famotidina 80 mg) son eficaces en reducir las úlceras endoscópicas gástricas y duodenales.

Misoprostol a dosis de 800 mcg/día es más eficaz que a dosis de 400 mcg/día en prevenir úlceras gástricas endoscópicas. No parece haber diferencias relevantes entre IBP y misoprostol a dosis plenas en la prevención de úlceras endoscópicas.

No hay estudios comparativos entre distintos IBP, ni en prevención de complicaciones ni de úlceras endoscópicas. Omeprazol es el más estudiado. Su coste es además inferior en comparación con otros IBP.

Recomendaciones:

En pacientes con alto riesgo de desarrollar complicaciones ulcerosas por AINE utilizar como gastroprotector misoprostol 800 mcg/día u omeprazol 20 mg/día.

¿CUÁL ES EL PAPEL DE LOS COXIB?

La comercialización de **rofecoxib** y **celecoxib** ha generado muchas expectativas y una extraordinaria polémica. El principal beneficio de estos fármacos se fundamentaba en una eficacia similar a otros AINE con supuestos menos efectos adversos GI.

El lanzamiento al mercado de los COXIB se acompañó de una fuerte campaña de marketing por parte de los laboratorios y de la publicación de 2 grandes ensayos clínicos, VIGOR y CLASS (ver INFAC Vol 9, Nº 1, enero 2001), orientados a establecer la seguridad comparativa de rofecoxib y celecoxib frente a los AINE clásicos en términos de complicaciones GI de sangrado y perforación (recordar que la mayoría de los ensayos clínicos con AINE realizados hasta entonces sólo medían las úlceras endoscópicas o síntomas). Los ensayos concluían que rofecoxib y celecoxib eran más seguros en la prevención de complicaciones GI y úlceras sintomáticas en comparación a los AINE tradicionales.

Con posterioridad a la publicación del VIGOR y CLASS, aparecieron diversos artículos y editoriales que se hicieron

eco de algunas controversias con relación a la publicación de dichos estudios, lo que ha generado un intenso debate¹⁴.

La FDA dio a conocer que los datos aparecidos en la publicación del **ensayo CLASS** (celecoxib vs ibuprofeno o diclofenaco en pacientes con artrosis o artritis reumatoide) fueron manipulados para favorecer a celecoxib (duración del estudio, definición del resultado principal del estudio, etc). Una reevaluación de los datos del estudio CLASS de acuerdo con los criterios de evaluación inicialmente establecidos muestra que no hay diferencias significativas entre celecoxib y los otros AINE en cuanto a la incidencia de úlceras complicadas a los 12 meses¹⁴.

Por otra parte, en el **ensayo VIGOR**, que comparaba la toxicidad GI de rofecoxib 50 mg frente a naproxeno 1.000 mg, rofecoxib se asoció a un menor riesgo de sangrado y perforación (ver INFAC Vol 9, Nº 8, septiembre 2001). No obstante, se observó una incidencia de infarto de miocardio significativamente mayor con rofecoxib (0,4%) que con

Persiste la polémica en torno a los COXIB.

naproxeno (0,1%). Actualmente, seguimos sin saber si el aumento de riesgo cardiovascular con rofecoxib se debe a un efecto protrombótico de los COXIB, a un efecto beneficioso de naproxeno, o a las dosis altas de rofecoxib empleadas en dicho ensayo¹⁴.

Al mismo tiempo, se publicaron diversos metaanálisis que, al utilizar los datos de la publicación manipulada del CLASS o basarse en análisis indirectos, o en datos observacionales, no hacían sino aumentar la confusión. Ante este panorama, la **actitud** más sensata parecía la **"expectante"**, ya que por otro lado no se disponía de ningún estudio que comparase la estrategia de utilizar un **COXIB frente a** la de utilizar un **AINE tradicional más gastroprotector**.

En este sentido, en el año 2002 se publicó un ensayo clínico¹² (se ha mencionado anteriormente) que comparaba la seguridad de **celecoxib frente a diclofenaco más omeprazol** en la **prevención secundaria de úlcera sangrante** en pacientes que seguían tomando AINE (287 pacientes con artritis o artrosis e historia reciente de úlcera sangrante, *H. pylori* negativo o erradicado). No se observaron diferencias significativas en la recurrencia de sangrado entre ambos grupos. Sin embargo, lo más llamativo de los resultados es que la frecuencia de recurrencia del sangrado a los 6 meses sigue siendo muy elevada tanto en el grupo de celecoxib, 4,9% (IC95% 3,1-6,7%), como en el de diclofenaco más omeprazol, 6,4% (IC 95% 4,3-8,4%), teniendo en cuenta además que son pacientes *H. pylori* negativos o en los que *H. pylori* se ha erradicado.

A la vista de estos resultados se nos plantean tres cuestiones relevantes.

- Primera, ¿qué estrategia preventiva es más eficaz y segura, la asociación de un IBP a un AINE tradicional o utilizar un COXIB?. Si bien en este estudio ambas opciones ofrecen una protección similar, teniendo en cuenta los resultados reales del estudio CLASS y los posibles riesgos cardiovasculares asociados a los COXIB, parece prudente adoptar una actitud conservadora con respecto a estos fármacos. Por el contrario, el perfil de seguridad de los IBP está bien establecido.
- Segunda, los resultados del estudio hacen necesario un replanteamiento de las distintas estrategias de gastroprotección. **Hemos desarrollado una falsa seguridad con respecto al valor protector de los IBP y de los COXIB, y ninguna de estas opciones ofrece un nivel aceptable de protección en pacientes con historia de sangrado**¹⁵. En estos pacientes se debería evitar el uso de AINE y valorar otras alternativas de tratamiento.
- Tercera, ¿la asociación de un IBP con un COXIB ofrecería protección adicional?. De momento no hay ningún estudio que responda a esta pregunta. Un consenso reciente¹⁰ propone esta opción en pacientes de muy alto riesgo (pacientes con historia previa de hemorragia por úlcera que precisan tratamiento con AINE).

En pacientes con sangrado previo mejor evitar los AINE.

CONCLUSIONES

- Más del 20% de los adultos toma AINE de forma habitual. Con frecuencia se utilizan en procesos en los que no está clara la necesidad de un efecto antiinflamatorio.
- La dispepsia y otros síntomas frecuentes no son predictores fiables de las complicaciones graves como sangrado y perforación. Tampoco existe correlación entre las úlceras endoscópicas y las complicaciones. El objetivo de la gastroprotección es evitar las complicaciones severas de sangrado y perforación.
- En pacientes con historia de úlcera péptica (complicada o no) que no han sido tratados para erradicar *H. pylori* se recomienda realizar el test de *H. pylori* antes de iniciar un tratamiento a largo plazo con un AINE o aspirina a dosis bajas y, en caso positivo, erradicarlo.
- Se recomienda gastroprotección con misoprostol (800 mcg/día) u omeprazol (20 mg/día) en pacientes de alto riesgo: historia previa de úlcera o complicaciones GI, edad avanzada (>65 años), terapia concomitante con anticoagulantes o corticoides orales, comorbilidad grave o tratamientos prolongados a dosis máximas de AINE.
- Persiste la polémica en torno a los COXIB, ya que los resultados de los ensayos clínicos hacen difícil una valoración real de su seguridad GI y del posible aumento del riesgo cardiovascular.
- Hemos desarrollado una falsa seguridad con respecto al valor preventivo de los fármacos gastroprotectores y de los COXIB, y ninguna de estas opciones ofrece un nivel aceptable de protección en pacientes que ya han tenido un sangrado previo. En estos pacientes debería evitarse el uso de AINE.

AGRADECIMIENTOS

Agradecemos al grupo de Medicina Basada en la Evidencia de Atención Primaria de OSATZEN, su colaboración en la evaluación crítica de los ensayos clínicos y en la revisión del texto.

BIBLIOGRAFÍA

- Ballina J, Carmona L, Laffon A y Grupo de Estudio EPISER. El impacto del consumo de AINE en la población española. Resultados del estudio EPISER. *Rev Esp Reumatol* 2002; 29(7):337-42.
- NSAIDs and gastroprotection. *MeReC Briefing* 2002; Nº 20:1-4.
- Simon LS, Hatoum HT, Bittman RM, Archambault WT, Polisson RP. Risk factors for serious nonsteroidal-induced gastrointestinal complications: regression analysis of the MUCOSA trial. *Fam Med* 1996; 28:204-10.
- Laine L, Bombardier C, Hawkey CJ, Davis B, Shapiro D, Brett C et al. Stratifying the risk of NSAID-related upper gastrointestinal clinical events: results of a double-blind outcomes study in patients with rheumatoid arthritis. *Gastroenterology* 2002; 123(4):1006-12.
- Hernández-Díaz S, García-Rodríguez LA. Association between nonsteroidal anti-inflammatory drugs and upper gastrointestinal tract bleeding/perforation: an overview of epidemiologic studies published in the 1990s. *Arch Intern Med* 2000; 160:2093-9.
- García Rodríguez LA, Hernández-Díaz S. The risk of upper gastrointestinal complications associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs, glucocorticoids, acetaminophen, and combinations of these agents. *Arthritis Research* 2001, 3(2):98-101
- National Institute for Clinical Excellence. Guidance on the use of cyclo-oxygenase (Cox)II selective inhibitors, celecoxib, rofecoxib, meloxicam and etodolac for osteoarthritis and rheumatoid arthritis. *Technology Appraisal Guidance* 2001; 27:1-14.
- Huang JQ, Sridhar S, Hunt R. Role of *Helicobacter pylori* infection and non-steroidal anti-inflammatory drugs in peptic-ulcer disease: a meta-analysis. *Lancet* 2002;359:14-22.
- Feldman M. *UpToDate®*, 2003. NSAIDs: Prevention and treatment of gastroduodenal toxicity.
- Lanas A, Martín-Mola E, Ponce J, Navarro F, Piqué JM, Blanco FJ. Estrategia clínica para la prevención de los efectos adversos sobre el tracto digestivo de los antiinflamatorios no esteroideos. Recomendaciones de la Asociación Española de Gastroenterología y de la Sociedad Española de Reumatología. *Gastroenterol Hepatol* 2003; 26(8):487-504.
- Rostom A, Dube C, Wells G, Tugwell P, Welch V, Jolicoeur E, McGowan J. Prevention of NSAID-induced gastrointestinal ulcers (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library, Issue 1, 2003*. Oxford: Update Software.
- Chan FK, Hung LC, Suen BY, Wu JC, Lee KC, Leung VK, et al. Celecoxib versus diclofenac and omeprazole in reducing the risk of recurrent ulcer bleeding in patients with arthritis. *N Engl J Med* 2002;347:2104-10.
- Lai KC, Lam SK, Chu KM, Wong B, Hui WM, Waine HC, et al. Lansoprazole for the prevention of recurrences of ulcer complications from long-term low-dose aspirin use. *N Eng J Med* 2002; 346:2033-8.
- ¿Fraude en las publicaciones científicas?. Ventajas en materia de seguridad de celecoxib y rofecoxib. *Boletín Terapéutico Andaluz* 2003; 19 (2).
- Graham DY. NSAIDs, *Helicobacter pylori* and Pandora's box. *N Engl J Med* 2002;347:2162-4.

Fecha revisión bibliográfica: Agosto 2003

¿INTERACCIONA OMEPRAZOL CON LOS ANTICOAGULANTES ORALES?

Debido al gran número de consultas recibidas sobre la posible interacción entre omeprazol y los anticoagulantes orales, queremos recordar que tal y como comentamos en el INFAC 2002;10 (6) sobre las interacciones de los anticoagulantes orales, **no hay evidencia de que omeprazol a dosis de**

20 mg interaccione de forma clínicamente relevante con los anticoagulantes orales.

Hansten PD, Horn JR. *Drug Interactions Analysis and Management. St Louis: Facts and Comparisons; 2003.*

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

Idazkuntza Batzordea / Consejo de Redacción: José Ramón Agirrezabala, Iñigo Aizpurua, Iciar Alfonso, Izaskun Aranzegi, María Armendáriz, Maite Callén, Arribu Ebeberria, Julia Fernández, Susana Fernández, Iñaki García, Anabel Giménez, Juan José Iglesias, Josune Iribar, Jesús Iturralde, Nekane Jaijo, Itxasne Lekue, Javier Martínez, Javier Meana, Carmeila Mozo, Elena Olloquegui, Elena Ruiz de Velasco, Rita Sainz de Rozas, Elena Valverde.

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



Osakidetza
Servicio vasco de salud



OSASUN SAILA
DEPARTAMENTO DE SANIDAD