

http://www.osakidetza.euskadi.net/cevime Intranet Osakidetza · http://www.osakidetza.net

HELICOBACTER PYLORI (Hp): PUESTA AL DÍA

Sumario

- INTRODUCCIÓN
- DIAGNÓSTICO
 - · ¿Cuándo está indicado realizar una prueba para diagnosticar Hp?
 - · Métodos de diagnóstico
- TRATAMIENTO DE ERRADICACIÓN
 - · Triple terapia o terapia estándar
 - · Terapia cuádruple
 - · Terapia secuencial
 - · Otras opciones de tratamiento
 - Confirmación de la erradicación
- Hp EN NIÑOS

«El boletín INFAC es una publicación electrónica que se distribuye gratuitamente a las y los profesionales sanitarios de la CAPV. El objetivo de este boletín es la promoción del uso racional del medicamento para obtener un mejor estado de salud de la población».

INTRODUCCIÓN

El descubrimiento del Helicobacter pylori (Hp) en 1983 y su implicación clínica en las enfermedades gastrointestinales ha sido considerado uno de los principales hallazgos de la gastroenterología1.

Hoy en día, su implicación en la gastritis crónica activa, su asociación con la úlcera gastroduodenal y su inclusión entre los agentes carcinógenos del grupo 1. ha convertido al *Hp* en uno de los microorganismos de mayor interés en patología humana1.

La infección por *Hp* se da en todo el mundo y en individuos de todas las edades. Estimaciones conservadoras sugieren que aproximadamente la mitad de la población mundial se encuentra colonizada por esta bacteria². En un estudio realizado en Madrid en población sana, la prevalencia resultó ser del 60,3%, estableciéndose una asociación estadísticamente significativa entre la infección por *Hp* y la edad³.

La infección es más frecuente y se adquiere a edades más tempranas en los países en vías de desarrollo que en los industrializados. No se ha establecido con certeza el modo de transmisión, pero las vías de exposición fecal-oral u oral-oral parecen las más probables².

Una vez se ha adquirido la infección, ésta persiste, si bien la mayoría de los infectados no presentará nunca manifestaciones clínicas. Actualmente no es posible identificar a la población con mayor riesgo de desarrollar patología asociada al *Hp*³. Por otra parte, el 90-95% de las úlceras duodenales y el 70% de las úlceras gástricas están asociadas con el Hp^4 .

DIAGNÓSTICO

¿Cúando está indicado realizar una prueba para diagnosticar Hp?

El test para Hp esta indicado en las siguientes situaciones y siempre que, en caso de resultado positivo, se vaya a tratar^{5,8}:

- linfoma gástrico
- enfermedad ulcerosa activa
- historia documentada de úlcera péptica

La erradicación del Hp no siempre es necesaria; en la tabla 1 se resume la utilidad de la erradicación en otras situaciones.

Tabla 1. Erradicación del Hp en distintas situaciones^{6,7}

Dispepsia funcional

La estrategia de testar y tratar puede ser apropiada en menores de 55 años sin signos ni síntomas de alarma, aunque no está demostrado que sea más coste/efectivo que el tratamiento empírico con IBP o procinéticos.

Reflujo gastroesofágico (ERGE)

La erradicación del Hp no parece causar ni empeorar el ERGE, por lo tanto, se realizará cuando esté indicada, independientemente de la presencia de ERGE.

Tratamiento con AINE

Con los datos disponibles en la actualidad no parece razonable erradicar el Hp en todos los pacientes que requieren AINE. La erradicación previa al inicio del tratamiento con AINE se ha mostrado beneficiosa en 2 ECA. Sin embargo, esto no se ha demostrado en los pacientes que ya reciben un tratamiento crónico con AINE; en este caso, un metaanálisis ha concluido que la erradicación es menos efectiva que un tratamiento de mantenimiento con IBP.

Tratamiento con AAS a dosis bajas

La erradicación del Hp en pacientes en tratamiento con AAS se hará en el caso de que éstos presenten historia de úlcera previa.

Tratamiento con IBP

La erradicación en pacientes que toman IBP a largo plazo cicatriza la gastritis y previene la progresión a gastritis atrófica. No hay evidencia de que se reduzca el riesgo de cáncer gástrico.

Prevención del cáncer gástrico

Existe evidencia de que la erradicación reduce el riesgo de desarrollo de cáncer gástrico. Se recomienda testar y tratar el Hp tras resección endoscópica de cáncer gástrico precoz. Algunas guías también recomiendan testar y tratar a los familiares de 1º grado de pacientes con historia de cáncer gástrico, aunque los estudios están realizados en poblaciones con elevada incidencia de cáncer gástrico.

Anemia ferropénica de etiología no aclarada

Algunas guías recomiendan la erradicación en caso de que la anemia sea refractaria al tratamiento con hierro oral.

Abreviaturas: AINE: antiinflamatorio no esteroideo; ECA: ensayo clínico aleatorizado; IBP: inhibidores de la bomba de protones; AAS: ácido acetilsalicílico.

Métodos de diagnóstico

No existe un método que pueda considerarse de referencia o *gold standard* en el diagnóstico del *Hp*; a la hora de elegir uno u otro hay que tener en cuenta el objetivo de éste (epidemiológico, diagnóstico o de seguimiento), el centro en el que nos encontramos (experiencia del personal y disponibilidad de medios) y las características del paciente (prevalencia del *Hp* en la población, edad del paciente, medicación previa, etc)^{5,7}.

Los métodos de diagnóstico de la infección por *Hp* pueden clasificarse como invasivos o no invasivos, basándose en el uso o no de endoscopia⁵⁻⁷. En la tabla 2 se resumen las ventajas y desventajas de los distintos métodos.

Tabla 2. Ventajas y desventajas de los métodos diagnósticos de la infección por Hp^{1,7}

MÉTODO DIAGNÓSTICO	VENTAJAS	DESVENTAJAS				
NO ENDOSCÓPICOS						
TEST DE UREA EN EL ALIENTO	 Alto valor predictivo positivo y negativo Al identificar la infección activa, es válido también para confirmar la erradicación 	Puede dar falsos negativos con IBP o administración reciente de antibióticos o bismuto				
ANTÍGENOS EN HECES (con antígenos monoclonales)	 Alto valor predictivo positivo y negativo Al identificar la infección activa, es válido también para confirmar la erradicación 	 El procedimiento de la recogida de heces puede resultar engorroso. Puede dar falsos negativos con IBP o administración reciente de antibióticos o bismuto 				
SEROLOGÍA	Alto valor predictivo negativoAlta disponibilidadBarato	 Bajo valor predictivo positivo debido a que puede estar detectando infección previa por <i>Hp</i> No válido para confirmar la erradicación 				
ENDOSCÓPICOS						
- TEST RÁPIDO DE LA UREASA	 Resultado rápido Alta sensibilidad y especificidad en pacientes seleccionados Barato 	 Puede dar falsos negativos con IBP o administración reciente de antibióticos o bismuto No válido para confirmar la erradicación 				
- CULTIVO	 Alta especificidad Permite determinar la sensibilidad a los antibióticos del <i>Hp</i> 	Sensibilidad variableRequiere personal entrenado				
- HISTOLOGÍA	 Alta sensibilidad y especificidad Información adicional sobre la lesión gástrica (gastritis, atrofia o displasia) 	Requiere infraestructura y personal entrenado				

Se recomienda suspender el tratamiento con IBP dos semanas antes, o el de antibióticos 4 semanas antes de realizar el test por medio de cultivo, histología, ureasa rápida, test del aliento o antigeno en heces; y, si esto no es posible, realizar serología validada IgG⁶.

TRATAMIENTO DE ERRADICACIÓN

Existen múltiples regímenes para tratar la infección por *Hp*, sin embargo, no ha sido definido el tratamiento óptimo^{6,8}. Su efectividad se ha visto cada vez más comprometida debido a la aparición de cepas resistentes, así como por la mala adherencia al tratamiento⁷.

Las resistencias a amoxicilina y a metronidazol se han mantenido relativamente estables, mientras que la resistencia a claritromicina ha ido en aumento, lo que se considera un factor de riesgo importante de fracaso de los regímenes que la contienen^{6,7}. Un estudio multicéntrico realizado en España en los años 2008-2009, mostró las siguientes tasas de resistencia del *Hp*: amoxicilina (0,5%), tetraciclina (0,9%), claritromicina (12%), levofloxacino (14%) y metronidazol (28%). Esto demuestra que la tasa de resistencia del *Hp* a claritromicina, aunque relevante, se encuentra todavía por debajo del límite del 15-20% a partir del cual se recomienda no emplear dicho antibiótico empíricamente como tratamiento de 1ª línea. La tasa de resistencia a levofloxacino, que se emplea frecuentemente en los tratamientos de 2ª línea, es considerable⁹. La resistencia a metronidazol es elevada y puede reducir la respuesta al tratamiento, aunque podría superarse utilizando dosis y duración adecuadas^{6,7}.

Se han propuesto varios regímenes de tratamiento, entre los que se incluyen, principalmente, la terapia triple, la cuádruple y la secuencial⁸ (ver tabla 3).

Triple terapia o terapia estándar

Es la terapia más recomendada e incluye un IBP y dos antibióticos, generalmente claritromicina y amoxicilina (o metronidazol)^{6,8}.

Recientemente se ha publicado un estudio de la eficacia de la triple terapia en la erradicación del *Hp* a través de un análisis epidemiológico de todos los ensayos publicados en España entre 1997 y 2008. Las tasas de erradicación han permanecido estables a lo largo de estos años (alrededor del 80%)¹⁰; este dato está en el límite de lo considerado aceptable por el consenso de Maastricht. Tampoco se ha visto una reducción de la tasa de erradicación del *Hp* con la triple terapia en un estudio realizado entre 1998 y 2010 en un hospital de Madrid¹¹.

En las zonas de baja resistencia a claritromicina (≤15-20%), la terapia estándar se recomienda como primera línea de tratamiento empírico. Se han planteado algunas opciones para aumentar la efectividad de estos regímenes, como incrementar las dosis de los IBP o alargar la duración del tratamiento de 7 a 10-14 días⁶.

Terapia cuádruple

Se recomienda como tratamiento de segunda línea en los casos en que falle la triple terapia y consiste en un IBP junto con bismuto y dos antibióticos, generalmente metronidazol y tetraciclina¹¹. Un reciente artículo de revisión de distintas terapias de rescate tras al menos un fallo en la erradicación de Hp, sitúa el promedio de éxito de la terapia cuádruple en un 77% (con varios de los estudios realizados en España, en los que se obtienen tasas de erradicación que oscilan entre el 57% y el 95%). Desafortunadamente, los datos son difíciles de interpretar debido a que las dosis de antibióticos, la frecuencia de administración y la duración de la terapia varían entre los estudios¹².

El mayor inconveniente de este tratamiento es su complejidad (requiere tomas cada 6 y 12 horas)¹¹.

Terapia secuencial

Se trata de un modelo de terapia relativamente nuevo que intenta salvar la resistencia del *Hp* a la claritromicina. Durante los primeros 5 días se administra amoxicilina con un IBP y, en una segunda fase, se retira la amoxicilina y se añaden claritromicina y un nitroimidazol durante 5 días más; el IBP se administra durante todo el tratamiento. Parece que la amoxicilina podría debilitar las paredes bacterianas en la fase inicial del tratamiento, lo cual aumentaría la eficacia de la claritromicina en la segunda fase^{8,9}.

Esta terapia ha mostrado mayores índices de éxito que la triple terapia de 7 a 10 días, pero no se ha comparado con la cuádruple ni con la triple terapia durante 14 días¹³.

Tabla 3. Tratamientos de erradicación del Hp^{6,8,9}

TRATAMIENTO		ESQUEMA TERAPÉUTICO	DURACIÓN
TRIPLE TERAPIA O TERAPIA ESTÁNDAR	Clásica	IBP*/12h amoxicilina 1 g/12h claritromicina 500 mg/12h	7-14 días**
	Si alergia a penicilinas	IBP*/12h claritromicina 500 mg/12h metronidazol 500 mg/12h	7-14 días**
	Si resistencia a claritromicina	IBP*/12h amoxicilina 1 g/12h metronidazol 500 mg/12h	7-14 días**
TERAPIA CUÁDRUPLE	Alternativa a triple terapia	IBP*/12h bismuto 120 mg/6h tetraciclina 500 mg/6h metronidazol 250 mg/6h	10-14 días
TERAPIA SECUENCIAL	Si resistencia a claritromicina	IBP*/12h+amoxicilina 1 g/12h	Días 1 a 5
		IBP*/12h+claritromicina 500 mg/12h+tinidazol o metronidazol 500 mg/12h	Días 6 a 10

^{*} Omeprazol/esomeprazol 20 mg, lansoprazol 30 mg, pantoprazol 40 mg o rabeprazol 20 mg/12h.

^{**} Pautas de 10-14 días de tratamiento parece que obtienen una tasa de curación mayor (4-6%).

Tras el tratamiento erradicador del *Hp* la administración de IBP se debe continuar, en caso de úlcera gástrica, hasta su completa cicatrización y en la úlcera duodenal complicada, hasta la confirmación de la erradicación. No es necesaria su continuación en la úlcera duodenal no complicada⁶.

Otras opciones de tratamiento

Con el objetivo de mejorar las tasas de erradicación, se han probado nuevos regímenes:

- Terapia concomitante: incluye 4 fármacos, un IBP a dosis estándar y 3 antibióticos (claritromicina, amoxicilina y metronidazol) durante 10 días. En algunos estudios ha mostrado ser superior a la estándar y menos compleja e igual de eficaz que la secuencial¹⁴.
- **Terapia híbrida:** consiste en la utilización de un IBP y amoxicilina durante 7 días, seguido de 7 días más de la terapia concomitante señalada arriba. También ha mostrado índices de eficacia muy altos, incluso en cepas resistentes a claritromicina y metronidazol, aunque son necesarios más estudios en poblaciones con diferentes niveles de resistencia a estos dos antibióticos¹⁴.
- **Terapias con levofloxacino:** se han ensayado diferentes terapias en las que se sustituye la claritromicina por levofloxacino (en terapia triple, cuádruple o secuencial) con distintos resultados. Estas terapias aún tienen que demostrar su efectividad en distintas situaciones. Además, se debe tener en cuenta que la resistencia del *Hp* a levofloxacino está también aumentando^{6,8,14}; en concreto, en España ha aumentado significativamente en los últimos 5 años¹⁵.

Confirmación de la erradicación

La indicación de confirmación de la erradicación del *Hp* está basada principalmente en consensos de expertos y se recomienda en pacientes con:

- úlcera asociada al Hp
- linfoma MALT asociado al Hp
- resección de cáncer gástrico de estadio precoz
- síntomas persistentes de dispepsia

Cuando no es necesaria una endoscopia, el test del aliento y el de antígenos fecales son las opciones más recomendadas. El test de confirmación debe realizarse al menos 4 semanas tras la finalización del tratamiento^{6,7}.

Hp EN NIÑOS

En nuestro medio, la tasa de prevalencia del *Hp* en niños sanos es de alrededor del 22%, similar a la de otros países de nuestro entorno¹⁷.

La asociación del dolor abdominal recurrente (DAR), o inespecífico (DAI) con el *Hp* en niños no está probada, por lo que en atención primaria no estaría indicada la realización de pruebas diagnósticas del *Hp* en estos casos^{16,18}.

Se plantea la realización de una endoscopia únicamente en niños mayores de 10 años, con historia familiar de úlcera péptica y/o infección por Hp y con síntomas que afectan a su vida diaria y que persisten más de 6 meses.

Tanto las pruebas diagnósticas del Hp como las pautas de tratamiento, son las mismas que en los adultos. También en este caso la eficacia de las terapias clásicas ha disminuido, por lo que se necesitan tratamientos efectivos para la erradicación del Hp en niños¹⁶.

Tabla 4. Tratamiento erradicador del Hp en niños¹⁹

TRATAMIENTO		ESQUEMA TERAPÉUTICO	DURACIÓN
TRIPLE TERAPIA O TERAPIA ESTÁNDAR	Clásica	IBP*/12h amoxicilina 50 mg/Kg/día cada 8-12h claritromicina 15 mg/Kg/día cada 12h	7-14 días**
	Si alergia a penicilinas	IBP*/12h claritromicina 15 mg/Kg/día cada 12h metronidazol 20 mg/Kg/día cada 12h	7-14 días**
	Si resistencia a claritromicina	IBP*/12h amoxicilina 50 mg/Kg/día cada 8-12h metronidazol 20 mg/Kg/día cada 12h	7-14 días**
TERAPIA CUÁDRUPLE	Alternativa a triple terapia	IBP*/12 h bismuto 8 mg/Kg/día cada 8-12h tetraciclina 50 mg/Kg/día cada 12h metronidazol 20 mg/Kg/día cada 12h	10-14 días
TERAPIA SECUENCIAL	Si resistencia a claritromicina	IBP*/12h+amoxicilina 50 mg/Kg/día cada 8-12h IBP*/12h+claritromicina 15 mg/Kg/día cada 12h+tinidazol 50 mg/ Kg/día cada 12h o metronidazol 20 mg/Kg/día cada 12h	Días 1 a 5 Días 6 a 10

^{*} Omeprazol 0,5-2 mg/Kg/día, esomeprazol 40 mg/día (no hay experiencia en niños <12 años), lansoprazol 0,5-1,5 mg/Kg/día - <10 Kg: 7,5 mg; 10-20 Kg: 15 mg; >20 Kg: 30 mg - (datos limitados en niños <12 años) o pantoprazol 0,5-1 mg/Kg/día.

IDEAS CLAVE

- Testar Hp sólo en caso de que, si el resultado es positivo, se vaya a tratar.
- En la dispepsia funcional «testar y tratar» puede ser tan efectivo como un tratamiento empírico con IBP o procinéticos.
- Cuando la endoscopia no es necesaria, el test del aliento y el de antígenos en heces son de elección para el diagnóstico del *Hp* por su alta especificidad y sensibilidad.
- El tratamiento erradicador más recomendado en nuestro medio sigue siendo la triple terapia.
- La confirmación de la erradicación se recomienda únicamente en pacientes seleccionados; también en este caso, cuando la endoscopia no sea necesaria, se utilizarán el test del aliento o el de antígenos en heces.

BIBLIOGRAFÍA

- McColl KEL. Helicobacter pylori infection. N Engl J Med. 2010;362:1597-604. http://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NE-JMcp1001110
- Crowe SE. Bacteriology and epidemiology of Helicobacter pylori infection. UpToDate 2012. Consultado el 26/04/2012. Disponible en: http://www.uptodate.com/contents/bacteriology-and-epidemiology-of-helicobacter-pylori-infection
- Sánchez Ceballos F, Taxonera Samsó C, García Alonso M, Alba López C, Sainz de los Terreros Soler L, Díaz-Rubio M. Prevalencia de la infección por Helicobacter pylori en población sana en la Comunidad de Madrid. Rev Esp Enferm Dig (Madrid). 2007;99:497:501. http://scielo.isciii.es/scielo. php?pid =S1130-01082007000900003&script=sci_arttext
- 4. Ford AC, Delaney BC, Forman D, Moayyedi P. Tratamiento de erradicación de la úlcera péptica en pacientes con pruebas positivas para el Helicobacter pylori (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2008 Número 2. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: http://www.update-software.com/BCP/BCPGetDocument.asp?DocumentID=CD003840 (Traducida de The Cochrane Library, 2088 Issue 2. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
- Crowe SE. Indications and diagnostic tests for Helicobacter pylori infection. UpToDate 2012. Consultado el 22/03/2012. Disponible en: http://www.uptodate.com/contents/indicationsand-diagnostic-tests-for-helicobacter-pylori-infection
- Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, Atherton J, Axon ATR, Bazzoli F et al. The European Helicobacter Study Group (EHSG). Management of Helicobacter pylori infection-the Maastricht IV/Florence Consensus Report. Gut. 2012;61:646-64. http://gut.bmj.com/content/61/5/646.full.pdf+html
- Chey WD, Wong BCY and the Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. American College of Gastroenterology Guideline on the Management of Helicobacter pylori Infection. Am J Gastroenterol. 2007;102:1808-25. http://s3.gi.org/physicians/guidelines/ManagementofHpylori. ndf
- Crowe SE. Treatment regimens for Helicobacter pylori. UpTo-Date 2012. Consultado el 09/03/2012. Disponible en: http:// www.uptodate.com/contents/treatment-regimens-for-helicobacter-pylori
- Pérez-Trallero E, Ramírez-Lázaro MJ, Villar H, Royo G, Montes M, Lario S, et al. Resistencia de Helicobacter pylori a diversos antibióticos: un estudio multicéntrico español. Gastroenterol Hepatol. 2011;34:236. http://apps.elsevier.es/watermark/ctl_servlet?_f=10&pident_articulo=90001298&pident_usuario=0&pcontactid=&pident_revista=14&ty=65&accion=L

- &origen=elsevier&web=www.elsevier.es&lan=es&fichero=14v3 4n03a90001298pdf001.pdf
- Gisbert JP, Calvet X. Review article: the effectiveness of standard triple therapy for Helicobacter pylori has not changed over the last decade, but it is not good enough. Aliment Pharmacol Ther. 2011;34:1255-68. http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-2036.2011.04887.x/pdf
- Gisbert JP, McNicholl A. Maintenance of Helicobacter pylori Eradication Rates with Triple Therapy Over 12 Years in a Spanish hospital. Letter to the Editor. Helicobacter. 2012;17:160-1. http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1523-5378.2011.00922.x/pdf
- Gisbert JP. Rescue therapy for Helicobacter pylori infection 2012. Gastroenterology Research and Practice. 2012, Article ID 974594, 12 pages. http://www.hindawi.com/journals/grp/ 2012/974594/
- 13. Jafri NS, Hornung CA, Howden CW. Meta-analysis: sequential therapy appears superior to standard therapy for Helicobacter pylori infection in patients naive to treatment. Ann Intern Med. 2008;148:923-31. http://annals.org/article.aspx?volume=148&page=923
- Chuah SK, Tsay FW, Hsu PI, Wu DC. A new look at anti-Helicobacter pylori therapy. World J Gastroenterol. 2011;17:3971-75. http://www.wjgnet.com/1007-9327/pdf/v17/i35/3971.pdf
- Molina-Infante J, Gisbert JP. Levofloxacin in first-line eradication regimens for Helicobacter pylori: better test antibiotic susceptibility before treating. Gut. 2011;60:1605. http://gut.bmj.com/ content/60/11/1605.2.extract
- Sýkora J, Rowland M. Helicobacter pylori in Pediatrics. Helicobacter. 2011;16(suppl. 1):59-64. http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1523-5378.2011.00882.x/pdf
- 17. Martínez Gómez MJ, Perdomo Giraldi M. Protocolos de gastroenterología, hepatología y nutrición, 2ª Ed. 2010. Asociación Española de Pediatría. Sociedad Española de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica. ISBN: 978-84-8473-869-5. http://www.gastroinf.com/Protocolos%20SEGHNP.pdf
- Carreazo Pariasca NY, Cuervo Valdés JJ. El Helicobacter pylori no parece jugar un papel importante en la patología gastrointestinal en la infancia. Evid Pediatr. 2010;6:31. http://www.evidenciasenpediatria.es/files/41-11608-RUTA/31AVC.pdf
- Salcedo Lobato E. Infección por Helicobacter pylori (v.1.1/2008). Guía_ABE. Infecciones en Pediatría. Guía rápida para la selección del tratamiento antimicrobiano empírico [en línea] [actualizado el 14/02/2008; consultado el 26/05/2012]. Disponible en http://www.guia-abe.es/temas-clinicos-infeccion-por-helicobacter-pylori

Fecha de la revisión bibliográfica: mayo de 2012

Se recuerda la importancia de notificar los efectos adversos a la Unidad de Farmacovigilancia Teléfono 94 400 7070 · Fax 94 400 7103 · correo-e: farmacovigilancia@osakidetza.net

Galdera, iradokizun edo parte-hartze lanak nori zuzendu / Para consultas, sugerencias y aportaciones dirigirse a: zure komarkako farmazialaria / 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, Miren Albizuri, Iciar Alfonso, María Armendáriz, Sergio Barrondo, Arrate Bengoa, Saioa Domingo, Arritxu Etxeberria, Julia Fernández, Susana Fernández, Itxasne Gabilondo, Leire Gil, Ana Isabel Giménez, Naroa Gómez, Juan José Iglesias, Josune Iribar, Jesús Iturralde, Nekane Jaio, Itxasne Lekue, Mª José López, Javier Martínez, Amaia Mendizabal, Carmela Mozo, Elena Olloquiegi, Elena Ruiz de Velasco, Rita Sainz de Rozas, Elena Valverde.







OSASUN ETA KONTSUMO SAILA DEPARTAMENTO DE SANIDAD Y CONSUMO

Eusko Jaurlaritzaren Argitalpen Zerbitzu Nagusia Servicio Central de Publicaciones del Gobierno Vasco

ISSN: 1575054-X