



bg

Riesgos de los AINE en pacientes que reciben tratamiento antitrombótico

Los fármacos antitrombóticos, y sobre todo los anticoagulantes, tienen un margen terapéutico estrecho. Si la dosis es insuficiente, aumenta el riesgo de trombosis. Si es excesiva, aumenta el de hemorragia. El uso concomitante de otros fármacos puede aumentar o disminuir su efecto. Desgraciadamente, **el uso concomitante de un antiinflamatorio no esteroide (AINE) incrementa tanto el riesgo de hemorragia como el de trombosis**. En este número revisamos los efectos perjudiciales que se pueden derivar de prescribir AINE a pacientes que reciben fármacos anticoagulantes o antiagregantes plaquetarios.

Principales efectos adversos de los AINE

Los principales efectos indeseados graves de los AINE son digestivos (hemorragia, perforación) y cardiovasculares (cardiopatía isquémica, ictus, insuficiencia cardíaca, fibrilación auricular). La incidencia de unos y otros depende de la dosis, la semivida de eliminación, la especificidad de cada fármaco por la COX-1 o la COX-2, y los factores de riesgo que presente el paciente (edad, patología digestiva o cardiovascular de base, y uso simultáneo de otros fármacos). El riesgo de hemorragia gastrointestinal de los AINE se conoce desde hace tiempo (véase la tabla 1).¹ En cambio, la importancia de los efectos adversos cardiovasculares de los AINE se puso sobre todo de manifiesto a partir de 2004, a raíz de la retirada del mercado de rofecoxib (Vioxx®) (véase el Cuadro 1).^{2,3}

Efectos adversos cardiovasculares de los AINE

Todos los AINE producen retención de sodio y agua y elevación de la presión arterial.⁴ También interfieren con el tratamiento antihipertensivo, sobre todo con IECA y antagonistas de la angiotensina (ARA-2).⁵ Una **elevación de la presión arterial** de 5 mm Hg incrementa considerablemente el riesgo de cardiopatía isquémica y el de ictus.

Tabla 1. Riesgo relativo de hemorragia gastrointestinal de los AINE más usados en nuestro medio.¹

Fármaco	OR (IC95%)
Aceclofenac	
<100 mg	1,4 (0,5-4,1)
≥100 mg	2,3 (0,5-10,7)
Dexketoprofeno	
<50 mg	2,3 (0,5-11,6)
≥50 mg	18,5 (2,5-140)
Diclofenac	
<75 mg	1,8 (1,0-3,2)
75-149 mg	4,2 (2,3-7,6)
≥150 mg	18,2 (6,8-49)
Ibuprofeno	
<1.200 mg	2,1 (1,2-3,8)
1.200-1.799 mg	8,5 (2,7-27,1)
≥1.800 mg	33,0 (4,3-256)
Ketoprofeno	
<200 mg	4,9 (1,6-14,5)
≥200 mg	119,4 (10,8-1.321)
Naproxeno	
<750 mg	7,6 (3,5-16,2)
≥750 mg	119,4 (5,4-33,3)

Tabla 2. Riesgo relativo de muerte cardiovascular e ingreso hospitalario, en pacientes con insuficiencia cardíaca, de los AINE más utilizados en nuestro medio.⁹

Fármaco	RR (IC95%)
Celecoxib	
≤ 200 mg	1,3 (1,2-1,5)
> 200 mg	2,7 (2,4-3,0)
Ibuprofeno	
≤ 1.200 mg	1,3 (1,2-1,4)
> 1.200 mg	2,8 (2,6-3,0)
Diclofenac	
≤ 100 mg	1,3 (1,2-1,4)
> 100 mg	5,5 (5,1-6,0)
Naproxeno	
≤ 500 mg	0,9 (0,7-1,0)
> 500 mg	2,0 (1,6-2,4)

Además de elevar la presión arterial, los AINE incrementan el riesgo cardiovascular por otros mecanismos (véase el Cuadro 1). El riesgo de efectos adversos cardiovasculares es especialmente elevado con los AINE selectivos sobre la COX-2, como los coxibs y el diclofenac (véase la tabla 2).⁶⁻⁹ Por el contrario, los AINE más selectivos sobre la COX-1 tienen comparativamente menor toxicidad cardiovascular, pero mayor toxicidad digestiva.

Los AINE aumentan el riesgo de **infarto de miocardio (IAM)**,⁷ de **ictus**,⁷ de **insuficiencia cardíaca** o su descompensación^{7,9} y de **fibrilación auricular**.^{10,11} Usados de manera concomitante con antidepresivos (sobre todo venlafaxina), también aumentan el riesgo de ictus hemorrágico.¹²

Aunque no se recomienda el uso de AINE en pacientes con enfermedad cardiovascular,¹³⁻¹⁵ y a pesar de que algunos están incluso contraindicados (**diclofenac**,² **aceclofenac**³), hay muchos pacientes con riesgo cardiovascular alto (por ej., con antecedente de infarto) que reciben tratamiento con AINE (véase el Cuadro 2).

Riesgo de ictus y de hemorragia en pacientes con fibrilación auricular

En los años ochenta se demostró que en pacientes con fibrilación auricular el tratamiento anticoagulante oral disminuye la incidencia de ictus. A causa del temor a la hemorragia, inicialmente no se recomendaba tratamiento para los mayores de 80 años. Sin embargo, precisamente los pacientes mayores son también los que tienen más riesgo de ictus, y nuevos ensayos clínicos mostraron que el grupo en el que el tratamiento anticoagulante oral disminuye más casos de ictus es el de los mayores de 80 años.

Sin embargo, con el tiempo se ha hecho evidente que los pacientes de la práctica clínica habitual

no se parecen mucho a los que participan en ensayos clínicos, porque tienen más comorbilidad, toman más medicamentos de manera concomitante –con el riesgo consiguiente de interacciones– y son más frágiles. En la práctica habitual el riesgo de trombosis y el de hemorragia son más altos que en los ensayos clínicos, sobre todo en los pacientes de más edad.

En 2007 un estudio de seguimiento de pacientes de la Clínica Mayo que recibían tratamiento crónico con warfarina registró una incidencia de hemorragia grave de 4% anual en los menores de 80 años y de 10% en los mayores de 80 años (véase la figura 1).¹⁶ Este estudio y otros similares han planteado la duda de si se debería tratar a todos los pacientes con fibrilación auricular con un anticoagulante oral, y en particular a los mayores de 80 años. La necesidad de tratamiento anticoagulante depende del riesgo de ictus de cada paciente.

Dado el riesgo de hemorragia grave, el tratamiento no estaría indicado en los pacientes con riesgo bajo de ictus. Para valorar este riesgo de manera individualizada, se han propuesto varias escalas de medida, entre ellas la denominada CHA₂DS₂-VASc (véase el Cuadro 3 y la figura 2).¹⁷⁻²⁴

La escala CHA₂DS₂-VASc se basa en estudios que han dado resultados heterogéneos, con amplia variabilidad en la distribución de las puntuaciones y en la incidencia real de ictus. Una edad de 65 a 74 años es sin duda un factor de riesgo importante, pero la presencia de enfermedad vascular no parece conferir riesgo. De hecho, parece que la incidencia de ictus en pacientes con 1 punto sería demasiado baja para iniciar tratamiento anticoagulante. Los datos disponibles hacen dudar de si el umbral para iniciar tratamiento deba ser de uno, de dos, o incluso de tres puntos.

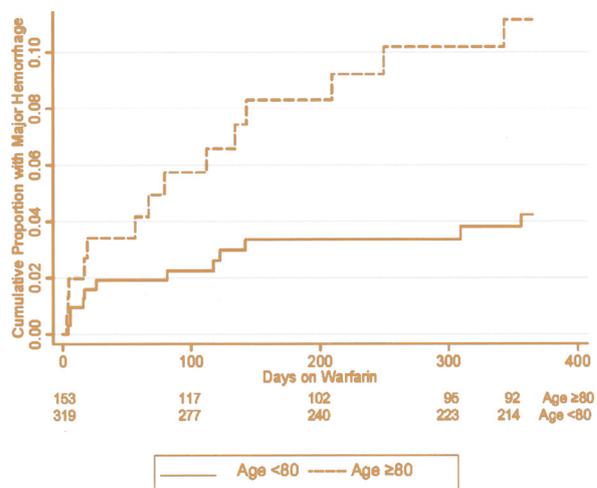


Figura 1.- Incidencia acumulada de hemorragia grave en 472 pacientes menores de 80 años o de 80 años o más, que acudían al control periódico ambulatorio de la INR en la Clínica Mayo. Los números bajo el gráfico indican los números de pacientes sin hemorragia que seguían tomando el fármaco en cada período.¹⁶

Cuadro 2. El uso concomitante de fármacos antitrombóticos y AINE es frecuente (Datos de CatSalut).

En Cataluña hay unos 118.000 pacientes que reciben tratamiento crónico con un anticoagulante, y unos 416.000 que reciben tratamiento con un antiagregante plaquetario (AAP). Unos 17.000 pacientes reciben dos antiagregantes plaquetarios, unos 15.000 reciben tratamiento simultáneamente con un anticoagulante y un AAP, y 340 reciben un anticoagulante y dos antiagregantes.

Casi la mitad (45%) de los usuarios de anticoagulantes son mayores de 80 años. Un 22% tiene 85 años o más.

Unos 10.000 pacientes que reciben anticoagulantes orales toman un AINE de manera concomitante, diariamente o de manera ocasional.

AINE y antitrombóticos en la fibrilación auricular

Los pacientes con fibrilación auricular consumen AINE con frecuencia (véase el Cuadro 2). En Dinamarca, de 105.279 pacientes con fibrilación auricular que recibían tratamiento con un anticoagulante o un antiagregante plaquetario en los años 2000, un 36% recibió también un AINE en algún momento.²⁵ Durante un seguimiento promedio de 6 años, se registraron poco más de 17.000 casos de hemorragia grave (6.650 gastrointestinales y 3.250 intracraneales; 11,4% de todos los pacientes) y 19.561 de trombosis (13% de todos los pacientes).

La tasa de incidencia de **hemorragia grave** en los 14 días siguientes a la dispensación de un AINE fue de 3,5 por 1.000 pacientes, comparado con 1,5 por 1.000 entre los que no lo recibieron. Los AINE aumentaron el riesgo de hemorragia en 2,3 veces (el de hemorragia gastrointestinal en 3,5 veces, y el de hemorragia intracraneal en 1,2 veces). Las dosis altas de AINE dieron lugar a una mayor incidencia de hemorragia. Análogamente, la incidencia de hemorragia en los que tomaban el AINE fue especialmente alta en los pacientes que recibían tratamiento con un anticoagulante más un antiagregante.

La tasa de incidencia de trombosis (ingreso hospitalario o muerte por ictus, cardiopatía isquémica)

Cuadro 3. Escala CHA₂DS₂-VASc para evaluar el riesgo de ictus en pacientes con fibrilación auricular candidatos a tratamiento anticoagulante oral.

Generalmente se considera que hay que iniciar tratamiento anticoagulante cuando el riesgo predicho de trombosis o ictus es de 1 a 2% anual.¹⁸

La escala CHA₂DS₂-VAsC de evaluación del riesgo de ictus asigna 1 punto a cada uno de los siguientes factores de riesgo, y tiene un máximo de 9 puntos:

- C = insuficiencia cardíaca congestiva (*Congestive heart failure*), 1 punto;
- H = Hipertensión, 1 punto;
- A = edad (*Age*) 2 puntos si ≥ 75 años;
- D = Diabetes, 1 punto;
- S = antecedente de ictus/crisis isquémica transitoria (*Stroke*), 2 puntos;
- V = presencia de enfermedad Vascular (antecedente de IAM, arteriopatía periférica o placa aórtica), 1 punto;
- A = edad (*Age*) de 65-75 años, 1 punto, y
- S = Sexo femenino, 1 punto.

Las guías de práctica clínica recomiendan iniciar tratamiento a partir de un punto (guía europea, que no otorga un punto adicional al sexo femenino)¹⁹ o a partir de dos puntos (guía NICE²⁰ y de EEUU²¹) en la escala CHA₂DS₂-VAsC. En la práctica esto equivale a un 85% de los pacientes con fibrilación auricular.

La escala CHA₂DS₂-VAsC tiene un valor predictivo escaso, y debe ser refinada.²² El problema principal es que una edad de 65 a 74 años es un factor de riesgo más potente que las otras variables que aportan 1 punto cada una.²³ En general se considera que el uso de esta escala da lugar a sobreestimaciones del riesgo. Un estudio reciente sugiere que la verdadera tasa de incidencia de ictus en pacientes con 1 punto en la escala es de 0,7% al año, demasiado baja para justificar el tratamiento anticoagulante.²⁴

ca u otra trombosis arterial) fue de 3,0 por 1.000 pacientes en los primeros 14 días de toma de un AINE, comparado con 2,1 por 1.000 en los que no lo tomaron (incremento del riesgo de 36%).

La mortalidad fue un 40% más alta entre los que tomaron un AINE de manera concomitante en alguna ocasión.

AINE y antitrombóticos tras un infarto

A partir de registros nacionales daneses, se realizó un estudio de cohortes con más de 84.000 pacientes que habían sufrido un IAM entre 1997 y 2009. Un 42-44% recibió un AINE en alguna ocasión. **Tomar un AINE se asoció a un incremento del riesgo de muerte o de nuevo IAM,²⁶ especialmente alto (de más de 3 veces) con diclofenac.²⁷**

También en los registros nacionales daneses, se evaluaron aproximadamente 62.000 pacientes que habían sufrido un primer IAM, un tercio de los cuales habían recibido una prescripción de un AINE tras el alta.²⁸ Los pacientes tratados con un AINE presentaron el doble de acontecimientos hemorrágicos (4,2 por 100 personas y año) que los no tratados (2,2 por 100), y también más episodios de trombosis (11,2 por 100, comparado con 8,3 en los no tratados). En concreto, los tratados con dos antiagregantes (ácido acetilsalicílico y clopidogrel) sufrieron 3,3 acontecimientos hemorrágicos por 100 personas y año; la adición

de un AINE aumentó este riesgo a 7,6 acontecimientos por 100 personas y año. El riesgo de hemorragia y la morbilidad cardiovascular fueron más altos en los pacientes que tomaban un AINE, independientemente del tratamiento antitrombótico, el tipo de AINE y la duración de uso.

Dado que los AINE son ampliamente utilizados, sobre todo por pacientes de edad avanzada, los riesgos de hemorragia y de trombosis pueden tener un fuerte impacto sobre la salud pública. **Hay que evitar tanto como se pueda que las personas con enfermedad cardiovascular tomen AINE** (excepto el ácido acetilsalicílico a dosis baja), sobre todo si han sufrido un síndrome coronario agudo recientemente, si tienen insuficiencia cardíaca o si tienen insuficiencia renal.²⁹

Alternativas para el tratamiento del dolor

A la luz de estos datos, es difícil seleccionar un fármaco adecuado para el dolor en pacientes que reciben tratamiento antitrombótico.

- Los **AINE** están contraindicados o no son recomendables por las razones comentadas anteriormente.
- El **paracetamol** no siempre da resultados satisfactorios, aunque se tome a dosis plenas (1 g cada 6 h). Revisiones sistemáticas recientes han puesto en duda su eficacia en la lumbalgia³⁰ y en la artrosis de rodilla.³¹

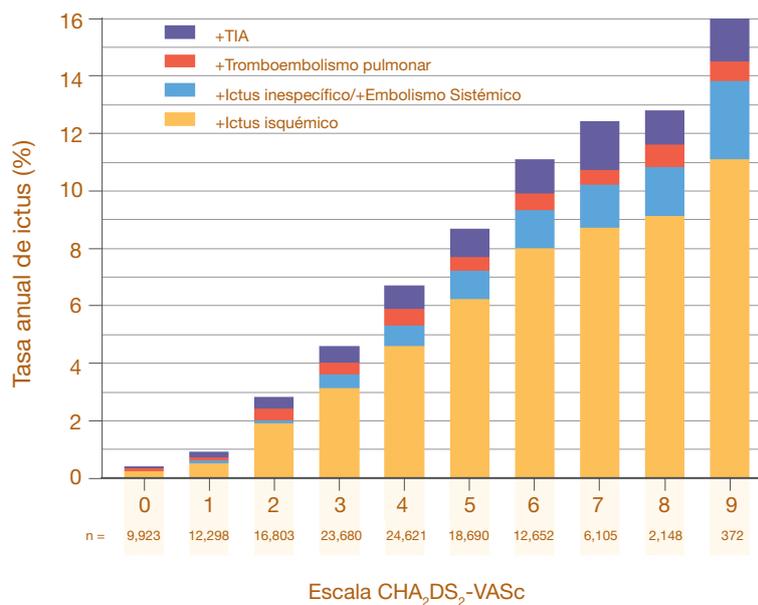


Figura 2. Incidencia anual de ictus en pacientes con fibrilación auricular, según la puntuación en la escala CHA₂DS₂-VASc. Los datos son del Registro Nacional de Suecia, y se basan en el seguimiento de 140.000 pacientes con fibrilación auricular.²⁴ La baja tasa de incidencia de ictus en pacientes con 1 punto, de 0,9% anual, no justifica el tratamiento anticoagulante oral. Algunos autores han puesto también en duda la necesidad de tratar con anticoagulantes a los pacientes con 2 puntos en la escala. No obstante, en otros estudios de seguimiento la incidencia de ictus isquémico en pacientes con 1 o 2 puntos fue más alta, del orden de 2,8% anual.²³

- A menudo se utiliza **pregabalina** o **gabapentina** para el tratamiento de dolores mal filiados, con un componente neuropático pretendido o real. La eficacia de estos fármacos en el tratamiento de la lumbalgia no está documentada. Además, producen somnolencia y fatiga con frecuencia, y se han notificado casos de insuficiencia cardíaca³² y de fibrilación auricular³³ en pacientes tratados, de manera que no se puede considerar que sean recomendables, y todavía menos en pacientes con riesgo cardiovascular.^{34,35}
- Los analgésicos **opiáceos**, por vía sistémica o en aplicación tópica tienen numerosos efectos indeseados que los hacen poco adecuados para el tratamiento del dolor crónico.³⁶ Deprimen la función cognitiva y la respiración, producen confusión e incrementan el riesgo de caídas. En EEUU se vive una auténtica epidemia de muertes (más de 16.000 en 2012³⁷) por intoxicación accidental con estos fármacos, en uso médico. El **tramadol** no es de elección, porque causa los efectos adversos propios de los opiáceos (estreñimiento, náusea, vómito, sequedad de boca, confusión, somnolencia) y también convulsiones, síndrome serotoninérgico, hiponatremia e hipoglucemia.³⁸
- Los ensayos clínicos con **glucosamina** y **condroitina**, solos o combinados,³⁹ y con **ácido hialurónico**⁴⁰ en el tratamiento de la artrosis o del dolor articular no han mostrado que estos fármacos sean ni tan sólo superiores a placebo.^{41,42}

Para la prevención y el tratamiento del **dolor crónico** son recomendables las medidas no farmacológicas (calor local, fisioterapia, gimnasia), tratamiento tópico, o bien los AINE de menor riesgo a dosis bajas y durante un período corto. Antes de prescribir un AINE hay que considerar el riesgo cardiovascular del paciente. Se deben reservar para los pacientes en los que los efectos beneficiosos sintomáticos superen los posibles riesgos.

Para ayudar a decidir la prescripción de un AINE a un paciente que recibe tratamiento antitrombótico, se puede valorar su riesgo de hemorragia con la escala HAS-BLED (véase el Cuadro 4), y el riesgo de trombosis con la escala CHA₂DS₂-VASc.

En los casos de dolor intenso con un claro componente neuropático, se puede contemplar el uso de amitriptilina a dosis bajas (inicialmente 20-50 mg en dosis única a la hora de acostarse). Sin embargo, al igual que otros antidepresivos tricíclicos, está contraindicada en pacientes que han sufrido recientemente un IAM, y hay que tener precaución en pacientes con enfermedad cardiovascular, a causa del riesgo de arritmias, IAM y otros problemas cardiovasculares.

Los analgésicos opiáceos se deberían reservar para pacientes con dolor muy intenso que no se alivia con paracetamol y/o AINE, o cuando éstos estén contraindicados. La morfina se considera de elección.

Conclusiones

En pacientes tratados con antitrombóticos, el uso de un AINE implica un aumento del riesgo de trombosis, y también del riesgo de hemorragia.

Con el fin de evitar esta interacción, conviene:

- Limitar el tratamiento anticoagulante a los pacientes con fibrilación auricular que tengan un riesgo alto de ictus, y evitarlo en los que tienen 1 o 2 puntos en la escala CHA₂DS₂-VASc.
- Evitar en lo posible el uso de AINE en pacientes con patología cardiovascular, y sobre todo en los que reciben tratamiento con un anticoagulante o con un antiagregante plaquetario.
- Si es imprescindible el AINE, es de elección el naproxeno, y hay que iniciar el tratamiento con una dosis baja. Diclofenac, aceclofenac y celecoxib deben ser evitados en cualquier paciente con riesgo cardiovascular.
- Si el paciente toma un AINE, se debe comprobar que realmente le alivia el dolor u otros síntomas en aquel paciente, y establecer la dosis mínima eficaz.

Cuadro 4. Escala HAS-BLED para evaluar el riesgo de hemorragia en pacientes con fibrilación auricular candidatos a tratamiento anticoagulante oral.

El riesgo de sangrado por anticoagulantes orales se determina con la escala HAS-BLED, en la que se asigna 1 punto a cada uno de los siguientes 9 factores de riesgo:

- hipertensión arterial,
- función renal alterada,
- función hepática anormal,
- antecedente de ictus,
- antecedente de hemorragia o predisposición a sangrar,
- antecedente de INR lábil,
- edad de 65 años o más,
- uso concomitante de AAS o un AINE, y
- consumo considerable de alcohol.

En un seguimiento de 3 años de 937 pacientes con fibrilación auricular, la tasa de incidencia anual de hemorragia grave fue de 3,2%.⁴³ Las incidencias anuales de hemorragia grave según la puntuación en la escala HAS-BLED fueron:

Puntuación HAS-BLED	Incidencia de hemorragia grave
0	0%
1	1%
2	2%
3-4	6%
5-6	16%

(No hubo pacientes con más de 6 puntos).

Bibliografia

1. Laporte JR, Ibáñez L, Vidal X, Vendrell L, Leone R. Drug Saf 2004;27:411-20.
2. AEMPS. Diclofenac y riesgo cardiovascular: restricciones de uso. 17 de junio de 2013.
3. AEMPS. Aceclofenac y riesgo cardiovascular: nuevas restricciones de uso. 29 de septiembre de 2014.
4. Chan CC, Reid CM, Aw TJ, Liew D, Haas SJ, Krum H. J Hypertens 2009;27:2332-34
5. Fournier J-P, Sommet A, Bourrel R, et al. Eur J Clin Pharmacol 2012;68:1533-40.
6. Kearney PM, Baigent C, Godwin J, Halls H, Emberson JR, Patrono C. BMJ 2006;332:1302-05.
7. Coxib and traditional NSAID Trialists' (CNT) Collaboration. Lancet 2013;382:769-79.
8. Ray W. BMJ 2001;342:116-17.
9. Gislason GH, Rasmussen JN, Abildstrom SZ, et al. Arch Intern Med 2009;169:141-49.
10. Schmidt M, Christiansen CF, Mehnert F, Rothman KJ, Sorensen HT. BMJ 2011;343:82.
11. De Caterina R, Ruigómez A, García Rodríguez LA. Arch Intern Med 2010;170:1450-55.
12. Shin JY, Park M-J, Haeng Lee S, et al. BMJ 2015;351:h3517.
13. Antman EM, Bennett JS, Daugherty A, Furberg C, Roberts H, Taubert KA; American Heart Association. Circulation 2007;115:1634-42.
14. PRAC recommends the same cardiovascular precautions for diclofenac as for selective COX-2 inhibitors. European Medicines Agency. Junio de 2013.
15. Amsterdam EA, Wenger NK, Brindis RG, et al. J Am Coll Cardiol 2014;64:e139-228.
16. Hylek EM, Evans-Molina C, Shea C, Henault LE, Regan S. Circulation 2007;115:2689-96.
17. Lip GY, Skjoth F, Rasmussen LH, Larsen TB. J Am Coll Cardiol 2015;65:1385-94.
18. Singer DE, Ezekowitz MD. J Am Coll Cardiol 2015;65:233-35.
19. Camm AJ, Lip GY, De Caterina R, et al. Eur Heart J 2012;33:2719-47.
20. National Clinical Guideline Centre (UK). Juny 2014.
21. January CT, Wann LS, Alpert JS, et al; ACC/AHA Task Force Members. Circulation 2014;130:2071-104.
22. Melgaard L, Gorst-Rasmussen A, Lane DA, Rasmussen H, Larsen TB, Lip GYH. JAMA 2015;314:1030-38.
23. Chao TF, Liu CJ, Wang KL, et al. J Am Coll Cardiol 2015;65:635-42.
24. Friberg L, Skeppholm M, Terént A. J Am Coll Cardiol 2015;65:225-32.
25. Lamberts M, Lip GYH, Hansen ML, et al. Ann Intern Med 2014;161:690-98.
26. Schjerning Olsen AM, Fosbøl E, Lindhardsen J, et al. Circulation 2012;126:1955-63.
27. Schjerning Olsen AM, Fosbøl EL, Lindhardsen J, et al. Circulation 2011;123:2226-35.
28. Schjerning Olsen AM, Gislason GH, McGettigan P, et al. JAMA 2015;313:805-14.
29. Campbell CL, Moliterno DJ. JAMA 2015;313:801-02.
30. Machado GC, Maher CG, Ferreira PH, et al. BMJ 2015;350:h1225.
31. Bannuru RR, Schmid CH, Kent DM, Vaysbrot EE, Wong JB, McAlindon TE. Ann Intern Med 2015;162:46-54.
32. Murphy N, Mockler M, Ryder M, Ledwidge M, McDonald K. J Card Fail 2007;13:227-29.
33. Laville MA, de la Gastine B, Husson B, Le Boisselier R, Mosquet B, Coquerel A. La Revue de Médecine Interne 2008;29:152-54.
34. Anónimo. Rev Prescrire 2013;33:830.
35. Anónimo. Butlletí Groc 2013;26:6-8.
36. Anónimo. Butlletí Groc 2008;21:1-2.
37. Anónimo. DIA Daily 2014: 15 de octubre.
38. Anónimo. Butlletí Groc 2014;27:9-11.
39. Wandel S, Jüni P, Tendal B, et al. BMJ 2010;341:711.
40. Rutjes AWS, Jüni P, da Costa BR, Trelle S, Nuesch E, Reichenbach S. Ann Intern Med 2012;157:180-91.
41. Anónimo. Butlletí Groc 2007;20:11.
42. Reichenbach S, Sterchi R, Scherer M, et al. Ann Intern Med 2007;146:580-90.
43. Roldán V, Marín F, Fernández H, et al. Chest 2013;143:179-84.

Director Joan-Ramon Laporte. **Redactora jefe** Montserrat Bosch.

Comité de redacción C Aguilera, M Bosch, I Danés, R Llop.

Comité editorial A Agustí, C Asensio, JM Castel, G Cereza, E Diogène, A Figueras, I Fuentes, L Ibáñez, D Rodríguez, X Vidal.

Maquetación C Figuerola

Fundació Institut Català
de Farmacologia



© Fundació Institut Català de Farmacologia. Hospital Universitari Vall d'Hebron, P Vall d'Hebron 119-129, 08035 Barcelona. Tel. 93 428 30 29. Fax 93 489 41 09. www.icf.uab.es. La *Fundació Institut Català de Farmacologia* es independiente de los laboratorios farmacéuticos y de las administraciones sanitarias. No tiene finalidades de lucro y promueve un uso saludable de los medicamentos.

Los artículos y notas publicados en Butlletí Groc no pueden ser utilizados para anuncios, publicidad u otra promoción de ventas, ni pueden ser reproducidos sin autorización escrita.

ISSN 0214-1930 - Depósito legal: B-20.962-88

Las peticiones de suscripción de estudiantes, que son gratuitas, deben dirigirse a la Fundació Institut Català de Farmacologia (adjuntando documento acreditativo).



Centro Colaborador de la OMS
para la Investigación y la Formación
en Farmacoepidemiología



Hi ha una versió d'aquest butlletí en català. Si desitgeu rebre informació de manera regular en català, comuniqui-ho a la Fundació Institut Català de Farmacologia.