



CARACTERÍSTICAS FARMACOCINÉTICAS Y FARMACODINÁMICAS DE LAS PERSONAS MAYORES

La mayoría de la información que se tiene actualmente sobre los efectos de los medicamentos en humanos ha sido obtenida en estudios desarrollados en adultos o voluntarios sanos. Desgraciadamente, no se dispone de tanta información sobre el comportamiento farmacocinético y farmacodinámico de los medicamentos en niños y en personas mayores que son, por otra parte, el sector de población que más medicamentos consume. Actualmente, la dosificación en pacientes geriátricos se encuentra a menudo basada en datos aislados, o en generalizaciones tales como “emplear la mitad o la tercera parte de la dosis usual”, debido a la falta de estudios farmacocinéticos o farmacodinámicos sólidos que ilustren el comportamiento real en este sector poblacional.

El paso de la edad adulta a la vejez se acompaña de cambios sustanciales tanto en la composición corporal como en el funcionamiento de diferentes órganos y sistemas, de los que hablaremos más adelante. Asimismo, está actualmente bien reconocido que la edad cronológica y biológica no siempre van a la par, los individuos envejecen a distintas velocidades, lo que da lugar a una heterogeneidad de comportamientos farmacocinéticos en la población anciana, en ocasiones ignorada por las pautas generalizadas.

Las reacciones adversas a medicamentos (RAMs) y las interacciones medicamentosas se producen con mayor frecuencia en pacientes geriátricos, con tasas anuales de RAMs en pacientes mayores de 65 años más de dos veces superiores a pacientes menores de 65 años, en parte porque estos pacientes se asocian a terapias medicamentosas más complejas. Las reac-

ciones adversas significativas se observan con frecuencia en fármacos con estrecho margen terapéutico o metabolismo hepático saturable (ej. fenitoína, teofilina) o en aquellos con una única vía de eliminación.

Los efectos del envejecimiento en el metabolismo de los fármacos son complejos y difícilmente predecibles, ya que estos efectos dependen de la vía metabólica del fármaco, de factores ambientales y de la función cardíaca (que condicionará el riesgo sanguíneo de los órganos metabolizadores).

CAMBIOS FISIOLÓGICOS

Los procesos de absorción, distribución, metabolismo y excreción (ADME) determinan la cantidad de fármaco presente en el organismo en cada momento, en cada órgano, tejido y compartimento. Los parámetros farmacocinéticos son consecuencia tanto de factores genéticos como ambientales. En la Tabla 1 se resumen los cambios fisiológicos asociados a la edad que pueden tener implicaciones importantes en los cambios farmacocinéticos.

Los cambios en el tracto gastrointestinal relacionados con la edad incluyen pH gástrico elevado, retrasos en el vaciado gástrico y disminución de motilidad gastrointestinal, flujo sanguíneo intestinal y superficie absorptiva. La disminución de la secreción ácida gástrica (aclorhidria) puede traducirse en una disolución disminuida de formas farmacéuticas o una solubilidad disminuida de fármacos de características básicas. Tanto la motilidad como el tono muscular de la fibra muscular lisa gástrica están disminuidos en el anciano, ello conduce a un retraso en el vaciado

Cambios fisiológicos asociados a la edad con implicaciones farmacocinéticas	
Proceso	Efecto fisiológico
Absorción oral	Disminución de producción ácida gástrica Disminución de tasa de vaciado gástrico Disminución de motilidad gastrointestinal Disminución de flujo sanguíneo gastrointestinal Disminución de superficie absorptiva
Distribución	Disminución de masa corporal total Incremento del porcentaje de grasa corporal Disminución del porcentaje de agua corporal Disminución de albúmina plasmática Incremento de alfa-1-glicoproteína ácida Alteración de la perfusión tisular Alteración de la unión a proteínas
Metabolismo	Disminución de masa hepática Disminución de flujo sanguíneo hepático Disminución de capacidad metabólica hepática Disminución de actividad enzimática Disminución de inducción enzimática
Excreción	Disminución de flujo sanguíneo renal Disminución de filtración glomerular Disminución de función secretora tubular
Sensibilidad tisular	Alteración en número de receptores Alteración en afinidad de receptores Alteración en la función de segundos mensajeros Alteración en respuesta celular Alteración en respuesta nuclear

Tabla 1. *Clinical Pharmacokinetics* (Murphy)

gástrico, que da lugar a una mayor permanencia y contacto de los fármacos en el estómago. Este retraso en el vaciado puede incrementar el potencial ulcerogénico de fármacos como los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), incrementar las interacciones con fármacos antiácidos debido a una mayor oportunidad de unión, o aumentar la absorción de fármacos poco solubles. También se asocian a estos cambios fisiológicos una mayor incidencia de diarrea y un retraso en la acción de fármacos básicos débiles.

Un estudio sobre la farmacocinética de *levodopa* encontró una biodisponibilidad tres veces menor en pacientes ancianos debido a que el retraso en el vaciado gástrico permite una mayor degradación gastrointestinal de la molécula por la dopa-decarboxilasa. Las diferencias en el vaciado gástrico podrían explicar la respuesta impredecible del tratamiento con *levodopa* en los diferentes pacientes.

El *clorazepato*, una benzodiazepina, es transformado en su metabolito activo (*desmetildiazepam*) por hidrólisis ácida en el tracto gastroin-

testinal. Se han encontrado concentraciones menores de *desmetildiazepam* tanto en pacientes ancianos como gastrectomizados, en comparación con adultos sanos.

La edad también afecta a los *mecanismos de transporte activo* implicados en la absorción de algunos nutrientes como azúcares, vitaminas (ej. *tiamina* y *ácido fólico*) y minerales (ej. *hierro* y *calcio*), por lo que esta absorción se encuentra con frecuencia reducida en pacientes ancianos. Los cambios fisiológicos asociados a la edad no parecen afectar a los mecanismos de transporte pasivo implicados en la absorción de la mayoría de fármacos.

Aquellos fármacos con una depuración hepática muy elevada debido al efecto de primer paso hepático (metabolismo hepático en el paso desde la circulación portal a la circulación sistémica) pueden ver incrementada su biodisponibilidad en las personas mayores debido a una *disminución del efecto de primer paso*. En la Tabla 2 se recogen los fármacos con biodisponibilidad potencialmente aumentada por esta razón.

Fármacos con biodisponibilidad incrementada en personas mayores

<p><i>Amitriptilina</i> <i>Clordiazepóxido</i> <i>Clometiazol</i> <i>Cimetidina</i> <i>Desipramina</i> <i>Imipramina</i> <i>Labetalol</i> <i>Levodopa</i></p>	<p><i>Lidocaína</i> <i>Metoprolol</i> <i>Metronidazol</i> <i>Propranolol</i> <i>Quinidina</i> <i>Trazodona</i> <i>Verapamilo</i></p>
--	--

Tabla 2. Biodisponibilidad (Murphy)

Algunos fármacos que experimentan efecto de primer paso pueden tener disminuída su biodisponibilidad en pacientes mayores, como es el caso de *clorazepato*, *digoxina* o *prazosina*. Esta disminución de su biodisponibilidad parece ser resultado de la combinación del flujo sanguíneo hepático disminuído y una motilidad gastrointestinal disminuída, que permiten la degradación del fármaco en el tracto gastrointestinal antes de la absorción.

La mayoría de cambios descritos afectan a la absorción de los fármacos por vía oral, que es la mayoritaria, pero cabe mencionar que en los pacientes de edad avanzada la absorción por vía intramuscular también se verá dificultada (por la pérdida de masa muscular) y disminuída, debido a la reducción del gasto cardíaco, con la consecuente disminución del flujo regional y de la masa muscular.

En general, es difícil prever variaciones en la absorción con la edad, ya que se superponen factores dependientes de las propiedades físico-químicas del principio activo, de la forma farmacéutica y de los factores fisiológicos alterados por la edad. Aunque la cantidad total de fármaco absorbido que alcanza la circulación sistémica se ve afectada sólo en unos pocos principios activos, los cambios fisiológicos relacionados con la edad pueden alterar la tasa de absorción, dando lugar en ocasiones a una respuesta farmacológica errática.

Unión a proteínas plasmáticas

La edad puede alterar la distribución de los fármacos en el organismo y a los órganos diana. Las proteínas plasmáticas a las que se unen fundamentalmente los fármacos son la albúmina y la glicoproteína ácida alfa-1 (AAG), cuyas concentraciones pueden verse alteradas por patologías frecuentes en edad avanzada. Aunque la

cantidad total de proteínas generalmente no se ve afectada por la edad, se ha observado que el porcentaje de albúmina plasmática disminuye de unos 4 g/dL en adultos jóvenes a aproximadamente 3,5 g/dL en pacientes mayores de 80 años. Además de la edad, patologías como cirrosis, fallo renal y malnutrición se asocian a concentraciones de albúmina disminuídas.

La glicoproteína ácida alfa-1 (AAG) se une fundamentalmente a los fármacos básicos lipofílicos, y tiene a estar aumentada en la edad y en respuesta a enfermedad aguda (es un reactante de fase aguda). La unión de los fármacos a la AAG se incrementa en las fases agudas de la enfermedad y puede volver a la normalidad al cabo de varias semanas o meses, cuando la concentración de reactantes de fase aguda disminuye.

La unión a proteínas plasmáticas es un determinante de la acción farmacológica, ya que solamente el fármaco libre, es decir, el no unido, llega a los lugares de acción farmacológica; por tal motivo, la respuesta al fármaco depende de la concentración de la fracción libre y no de la concentración total de fármaco circulante en plasma. Los cambios en la fracción unida a proteínas plasmáticas son especialmente importantes para aquellos principios activos con alta unión a proteínas, en los que alteraciones en dicha unión pueden tener implicaciones clínicas, debidas al aumento de fracción libre (activa) del fármaco. Por ejemplo, si un fármaco con unión a proteínas del 99% pasa al 98%, la fracción libre pasará del 1% al 2%, duplicándose la cantidad de fármaco activo. Este aumento generalmente se compensa en el organismo con un incremento de su distribución o aclaramiento.

Se han encontrado fracciones libres aumentadas de *naproxeno*, *diflunisal* y *salicilatos* en personas mayores, presumiblemente como resultado de su

unión disminuída a albúmina. Concentraciones plasmáticas elevadas de AINEs se han asociado a una mayor incidencia de sangrado gástrico por úlcera péptica. Se desconoce si el incremento de sangrado gástrico se debe a estos cambios en la unión a proteínas o a una concentración aumentada de fármaco por otras causas.

También en el caso del antiepiléptico *fenitoína* se produce una disminución en su unión a proteínas plasmáticas (con la resultante fracción libre aumentada), que es depurada del plasma más rápidamente debido a su incremento de fracción libre.

Aunque el hecho de obtener concentraciones mayores de algunos fármacos por sus efectos terapéuticos resultantes podría ser beneficioso, el riesgo de toxicidad debe ser tenido en cuenta siempre en los pacientes ancianos. La posología de aquellos fármacos con elevada unión a proteínas plasmáticas (>90%) debería reducirse inicialmente e incrementarse posteriormente de forma paulatina, si hay evidencia de hipoalbuminemia (ej. <3,5g/dL). En la Tabla 3 se enu-

meran algunos fármacos con unión a proteínas plasmáticas alterada con la edad.

Cambios en la masa corporal

Los cambios en la masa corporal y el incremento del porcentaje de grasa pueden alterar la distribución de ciertos fármacos, provocando cambios en la respuesta farmacológica. En general, en el paciente anciano hay una disminución del porcentaje de agua corporal y un incremento del porcentaje de grasa. En la Tabla 4 se recoge la diferencia media de estos porcentajes entre dos edades diferenciadas.

Estos cambios afectan al inicio y duración de acción de fármacos que se unen altamente a tejidos (ej. *digoxina*) y fármacos hidrosolubles (ej. *alcohol, litio, morfina*). Debido al incremento en el porcentaje de grasa corporal, el volumen de distribución de los fármacos lipófilos se ve incrementado; es el caso de la mayoría de *antidepresivos tricíclicos, barbitúricos, benzodiazepinas, bloqueantes de canales de calcio y fenotiazinas*, entre otros. Este aumento del volumen de distribución dará

Efecto de la edad en la unión a proteínas plasmáticas de algunos fármacos en pacientes ancianos	
Fármacos con unión a proteínas plasmáticas disminuída (fracción libre aumentada)	
<i>Acetazolamida</i>	<i>Naproxeno</i>
<i>Carbenoxolona</i>	<i>Fenitoína</i>
<i>Clometiazol</i>	<i>Salicilatos</i>
<i>Desmetildiazepam</i>	<i>Temazepam</i>
<i>Diflunisal</i>	<i>Temazepam</i>
<i>Flufenazina</i>	<i>Teofilina</i>
<i>Flurazepam</i>	<i>Tolbutamida</i>
Fármacos con unión a proteínas plasmáticas aumentada (fracción libre disminuída)	
<i>Amitriptilina</i>	<i>Flurazepam</i>
<i>Enalapril</i>	<i>Naproxeno</i>
<i>Etomidato</i>	<i>Propranolol</i>

Tabla 3. Efecto de la edad en la unión a proteínas plasmáticas (Murphy)

Proporción entre los principales componentes del organismo en función de la edad		
20 años		75 años
15%	Tejido graso	30%
23%	Masa muscular	17%
42%	Agua intracelular	33%
20%	Agua extracelular	20%

Tabla 4. Componentes del organismo según edad

lugar a un inicio de acción retardado y a una posible acumulación de fármaco en tejido adiposo, prolongándose la acción farmacológica, con una potencial toxicidad. Todos estos fármacos se consideran inapropiados en ancianos, debido a la existencia de alternativas más seguras.

METABOLISMO Y ELIMINACIÓN

Los fármacos son eliminados del organismo principalmente por metabolismo hepático, excreción renal o la combinación de ambos procesos. Una disminución del aclaramiento corporal de fármaco se traduce en concentraciones y respuesta farmacológica elevadas, que pueden dar lugar a toxicidad.

Para algunos principios activos el metabolismo hepático es altamente dependiente del flujo sanguíneo. La edad avanzada se asocia a una disminución significativa del flujo sanguíneo hepático, mayor todavía en el caso de pacientes con enfermedad cardíaca congestiva. Algunos fármacos con importante metabolismo hepático (ej. la mayoría de *beta-bloqueantes*, *analgésicos narcóticos*, *lidocaína*) pueden asociarse a toxicidad en pacientes de edad avanzada por disminución de su aclaramiento hepático.

Además de la disminución del flujo sanguíneo, la edad afecta al aclaramiento hepático a través de cambios en la actividad intrínseca de algunos enzimas hepáticos. Los cambios producidos por la edad afectan fundamentalmente a la fase I del metabolismo (oxidación, reducción e hidrólisis); mientras que la fase II (glucuronidación, acetilación, sulfatación) se ve menos afectada. Un grupo importante de fármacos que sufren metabolismo de Fase I y que se encuentran potencialmente afectados en ancianos son las benzodiazepinas de acción larga: *diazepam*, *clordiazepóxido*, *clorazepato*. También se encuentra afectada en personas mayores la demetilación enzimática de *nortriptilina*, *tioridazina* y *teofilina*. Todos estos fármacos se consideran inapropiados para su uso en ancianos. Los fármacos que sufren metabolismo enzimático de fase II, como *lorazepam*, *oxazepam* y *temazepam*, no parecen estar afectados por la edad, por lo que son de elección en pacientes ancianos.

En todas las franjas de edad el metabolismo hepático de los fármacos se puede ver afectado por factores genéticos, tabaco, dieta, género, comorbilidades y fármacos concomitantes. El sis-

tema enzimático citocromo P450, es parte fundamental del metabolismo de fase I; de todos los isoenzimas identificados hasta el momento, los principales responsables del metabolismo de fármacos incluyen CYP3A4, CYP2D6, CYP1A2 y la subfamilia CYP2C. El efecto de la edad en estos sistemas enzimáticos todavía está por determinar, ya que, a diferencia de la función renal, no se dispone de tests de laboratorio que midan directamente la función hepática y que permitan realizar ajustes de dosis. La función hepática se monitoriza a través de parámetros no específicos como ALT, AST, albúmina plasmática y tiempo de protrombina, entre otros.

ACLARAMIENTO RENAL

La excreción renal, en conjunto, es la resultante de tres procesos de distinto signo, de los cuales al menos dos se producen simultáneamente en la mayoría de los fármacos: filtración glomerular, resorción tubular y secreción tubular. Las modificaciones fisiológicas que se producen en los ancianos y que afectan a la eliminación renal de los fármacos son básicamente: disminución del flujo sanguíneo renal, disminución del número de nefronas funcionantes, disminución de la filtración glomerular y disminución de la capacidad de secreción tubular renal.

El filtrado glomerular disminuye 0.4 ml/min cada año, entre los 20 y los 50 años, y 1.0 ml/min cada año a partir de los 50, sin tener en cuenta ninguna patología renal añadida. Entre los 20 y los 90 años la tasa de filtración glomerular puede disminuir hasta un 50%, siendo el principal factor que modifica la semivida plasmática de un gran número de fármacos. Estos cambios en el aclaramiento renal deben ser tenidos en cuenta especialmente en aquellos fármacos que se eliminan fundamentalmente por vía renal y que presentan un estrecho margen terapéutico: *digoxina*, *antibióticos aminoglucósidos*, *IECAs (captopril, enalapril)*, *ranitidina*, entre otros.

La creatinina plasmática es empleada frecuentemente para monitorizar la función renal, pero este valor aislado es de utilidad limitada, ya que se incrementa significativamente cuando la función renal ya está afectada de forma importante. Además la producción de creatinina, dependiente de la masa muscular, se encuentra disminuida en el anciano, por lo que un valor de creatinina aparentemente normal en un paciente geriátrico puede no ser un predictor correcto de su función

renal. La estimación disponible más adecuada es el aclaramiento de creatinina (CrCl), que correlaciona filtración glomerular y secreción tubular. El aclaramiento de creatinina puede ser estimado empleando ecuaciones que consideran la edad, el peso y la creatinina sérica (tabla 5).

Los medicamentos que se eliminan fundamentalmente por vía renal requieren una disminución de dosis o un incremento del intervalo posológico para evitar acumulaciones. En general debe ajustarse la posología de los medicamentos eliminados por vía renal cuando el aclaramiento de creatinina (CrCl) está por debajo de 50 mL/min. Cuando el valor del CrCl se encuentra por debajo de 30 mL/min pueden requerirse ajustes importantes en la dosificación para evitar toxicidad.

CAMBIOS FARMACODINÁMICOS ASOCIADOS A LA EDAD

Con la edad la tolerancia a los fármacos disminuye como resultado de alteraciones en la respuesta farmacodinámica en los órganos diana. La farmacodinamia hace referencia al estudio de los efectos bioquímicos y fisiológicos de los fármacos, así como su mecanismo de acción. Las manifestaciones clínicas de esta sensibilidad alterada pueden variar desde una respuesta insignificante a una reacción adversa o al fracaso terapéutico.

No se dispone de mucha literatura sobre las modificaciones farmacodinámicas en el anciano, pero algunos estudios han demostrado que en la vejez los receptores sufren modificaciones, tanto en su número como en su sensibilidad y la respuesta celular, así como otras modificaciones en el sistema central, periférico y autónomo. Algunas evidencias relativas a la edad son las siguientes:

– Disminución de acetilcolina, dopamina y serotonina

- Disminución de degradación enzimática por la monoamino-oxidasa
- Alteraciones en la respuesta de los barorreceptores sanguíneos a cambios de presión
- Disminución en la respuesta de receptores beta-adrenérgicos
- Aumento en la tolerancia al dolor
- Disminución en la respuesta inmunológica a las vacunas
- Disminución en la sensibilidad a insulina
- Disminución en la supresión de cortisol

Cook (1984) observó que, por alteración de los receptores, hay una mayor sensibilidad (respuesta aumentada) a fármacos que actúan sobre SNC como *barbitúricos*, *benzodiazepinas* y *analgésicos potentes*. Según Nolan y cols., una menor cantidad de receptores beta-adrenérgicos y menor síntesis de AMPc provocan una menor respuesta a fármacos *beta-bloqueantes*, *beta-agonistas* y *bloqueantes de los canales de calcio*. Feely (1990) estudió las alteraciones en la termorregulación y estabilidad postural, que afectan a fármacos con efectos sobre las mismas, como *fenotiazinas*, *benzodiazepinas*, *anti-depresivos tricíclicos*, etc. También se ha visto que la enfermedad degenerativa vascular en ancianos induce una respuesta hemostática menor, así como disminución de factores de coagulación y aumento de fragilidad capilar, aumentando así el riesgo de hemorragia tras la administración de fármacos anticoagulantes.

El ajuste de dosis es generalmente necesario, debido que muchos de estos fármacos también se encuentran afectados por cambios fisiológicos relacionados con la edad, especialmente relacionados con distribución y eliminación. El efecto neto en un paciente es, en ocasiones, difícilmente predecible. Por ejemplo, los pacientes ancianos tienen una biodisponibilidad aumentada a los *beta-bloqueantes*, pero una respuesta disminuída a nivel del receptor (en el caso de propranolol el efecto

Hombres	$\text{CrCl (mL/min)} = \frac{\text{Peso (kg)} \times (140 - \text{edad en años})}{\text{Creatinina sérica } (\mu\text{mol/L})} \times 1,228$
Mujeres	$\text{CrCl (mL/min)} = \text{CrCl (hombres)} \times 0,85$

Tabla 5. Aclaramiento de creatinina (Cockcroft-Gault, 1976)

es variable). Otro ejemplo es la *teofilina*, cuyo efecto inotrópico aumenta con la edad, pero su efecto broncodilatador disminuye. Otros fármacos que pueden presentar respuesta farmacológica aumentada en población geriátrica son *hidroxizina*, *metoclopramida* o *warfarina*.

MEDICAMENTOS INAPROPIADOS EN ANCIANOS

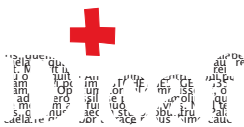
Se calcula que más de una sexta parte de pacientes ancianos toman fármacos que no son adecuados para esta población y que podrían dar lugar a deterioro mental o físico o a efectos adversos potencialmente graves. En un intento por asesorar la correcta prescripción en pacientes ancianos, en 1992 se publicaron los Criterios de Beers, criterios explícitos para determinar la medicación potencialmente inapropiada en pacientes ancianos. Estos criterios, que han sido actualizados en 2002, fueron desarrollados por un panel de expertos en cuidados geriátricos, farmacología y psicofarmacología geriátrica y defi-

nen los fármacos cuyo uso es potencialmente inapropiado en pacientes de edad avanzada, en base a sus características farmacocinéticas y farmacodinámicas. Estos criterios, aunque en algunos casos son controvertidos, han sido empleados de forma extensa desde su aparición, tanto en prescripción, como en evaluación de indicadores de salud, costes y datos de utilización.

Aunque los Criterios de Beers han sido los más frecuentemente empleados en la clasificación de los fármacos inadecuados en ancianos, existe controversia en relación a algunos de los criterios, como la clasificación de amitriptilina y nitrofurantoina como inapropiados (p.ej.), o su relevancia o aplicación clínica. Es por eso que en los últimos años se han desarrollado algunas otras herramientas de clasificación de fármacos inadecuados en ancianos, como los Criterios STOPP (Screening Tool of Older People' potentially inappropriate Prescriptions), IPET (Inappropriate prescribing in the elderly tool) o el score MAI (Medication Appropriateness Index).

BIBLIOGRAFÍA

- MURPHY JE “Clinical Pharmacokinetics” 4th Edition. American Society of Health-System Pharmacists.
- BURTON ME “Applied Pharmacokinetics & Pharmacodynamics. Principles of Drug Monitoring” 2006. Lippincott Williams & Wilkins.
- MANGUES BAFALLUY, MA “Introducció a la Farmacocinètica Clínica” – Circular Farmacèutica. COF Barcelona.
- LÓPEZ TIMONEDA, F. “Consideraciones farmacocinéticas en el paciente geriátrico” – Clínicas Urológicas de la Complutense. N° 2 , 1993.



Comité De Redacción de “The Pharmaceutical Letter”:

·Miquel Aguiló (FCC) ·Manel Ballester (Cardiólogo) ·Javier Baquero Portero (FCC) ·Josep Barrio (Infectólogo) ·Salvador Benito (Intensivista) ·Xavier Bonafont (FCH) ·M^a José Cabañas (FCH) ·Neus Caelles (FCC) ·Joana Cardenete (FCH) ·Daniel Cardonal (FCH) ·Isabel Castro (FCH) ·Anna Clopés (FCH) ·Alfonso Domínguez-Gil (Catedrático Universidad Salamanca) ·Anna Feliu (FCH) ·Benet Fité (FCC) ·Jordi Foncuberta (Hematólogo) ·Núria Fonts (FCH) ·Ingrid Fortuny (FCH) ·Miquel Franco (Internista) ·Milagros García (FCH) ·Francisco García Cebrián (FCC) ·Noé Garín (FCH) ·Pilar Gascón (FCC) ·Paloma Gastelurrutia (FCH) ·M^a Rosa Güell (Neumólogo) ·Francesc Jané (Farmatólogo Clínico) ·Rosa Jordana (FCC) ·Ana Juanes (FCH) ·M^a Goretti López (FCH) ·Manuel Machuca González (FCC) ·M^a Antonia Mangues (FCH) ·Marta Martí Navarro (FCH) ·Francisco Martínez (FCC) ·Montse Masip (FCH) ·Lluís Mendarte (FCH) ·Josep Monterde (FCH) ·M^a Estela Moreno Martínez (FCH) ·Marta Mullera (FCH) ·Mónica Ponsirenas (FCH) ·Jan T. de Proucq (FCH) ·Ainhoa R. (FCH) ·Margarita Ramoneda (FCC) ·Mireia Riba (FCH) ·Gemma Rodríguez Trigo (Neumóloga) ·Amelia Romero (FCH) ·Nuria Sabaté (FCH) ·Joaquim Sanchis (Neumólogo) ·Amparo Santamaría (Hematóloga) ·Angel Sanz Granda (Consultor Farmacoeconomía) ·Daniel Serrano (FCH) ·Martha Milena Silva-Castro (FCC) ·Laura Tuneu (FCH) ·Guillermo Vázquez (Internista e Intensivista) (FCH) Farmatólogo Clínico Hospitalario. (FCC) Farmacéutico Clínico Comunitario.

Información y suscripciones:

DICAF, S.L. - C/ Rabassa, 41, - 08024 BARCELONA
Tel. 93 211 30 93 - Fax 93 212 38 11 - E-mail: dicaf@dicaf.es - WEB: <http://www.dicaf.es>

Edita:	The Pharmaceutical Letter - DICAF, S.L.	
	C/ Rabassa, 41 - 08024 BARCELONA	
ISSN:	1575-3611	N.I.F.: B-61640439
Depósito legal:	GI-557/1999	

Impres a Graficbisbal, s.l.l. (GISGRAF, La Bisbal)