

# Boletín Terapéutico Distrito Sevilla

Servicio de Farmacia. Distrito Sanitario Atención Primaria Sevilla

## Recomendaciones para el uso adecuado de inhibidores de la bomba de protones (IBP)

### Indicaciones y posología. 1,2,3

Indicación	Omeprazol
Dispepsia no investigada.	20 mg/día por 4-8 semanas en < 55 años y sin signos de alarma. En caso contrario hay que investigar la dispepsia.
Dispepsia funcional.	20 mg/día por 4-8 semanas.
Úlcera gástrica.	- Benigna y <i>Helicobacter pylori</i> (hp) negativo: Omeprazol 20 mg/12 horas por 4-8 semanas. - Benigna y hp positivo: Tratamiento erradicador de hp. - Complicadas: Mantener tratamiento antisecretor hasta confirmar erradicación y cicatrización .
Úlcera duodenal.	- Tratamiento erradicador de hp. - 20 mg/día por 4-8 semanas.
Erradicación <i>Helicobacter pylori</i>	- Triple terapia: Omeprazol 20 mg/12h+ claritomicina 500 mg/12h + amoxicilina 1g/12 h por 7 días. - Terapia rescate cuádruple: Omeprazol 20 mg/12 h + subnitrito bismuto 120 mg/6 h + tetraciclina 500 mg/6h + metronidazol 500 mg/8 h por 7 días.
ERGE.	- Aguda: Omeprazol 20-40 mg/d por 4-8 semanas. - Mantenimiento: Omeprazol 20 mg/día indefinido (si esofagitis III/IV), 10-20 mg/día (no esofagitis).

- *Revisar el tratamiento con IBP a las 4 – 8 semanas.*
- *Si los síntomas están controlados plantear retirada de tratamiento, pautar tratamiento intermitente, pautar terapia de mantenimiento a la menor dosis eficaz.*

## ¿A partir de que edad está indicado plantearse medidas de prevención de complicaciones gastrointestinales en pacientes que precisan AINEs y no presentan otros factores de riesgo?

En el estudio MUCOSA<sup>4</sup>, donde se demostró la eficacia del misoprostol como agente profiláctico para evitar complicaciones gastrointestinales graves cuando se administraban AINE, se estableció que tener más de 75 años de edad era un factor de riesgo.

Un estudio, basado en el ensayo VIGOR<sup>5</sup>, demostró que los pacientes con una edad comprendida entre los 65 y los 74 años tenían un riesgo de padecer acontecimientos adversos del tracto digestivo superior de 2,37. Cuando el análisis se llevó a cabo en personas con una edad superior, el riesgo relativo fue de 3,87.

### Recomendaciones

- En pacientes con edad igual o superior a 75 años, que reciben AINEs la evidencia refuerza la recomendación de gastroprotección.
- En mayores de 65 años es conveniente administrar de forma concomitante gastroprotección. (2)

## ¿Debe instaurarse gastroprotección en un paciente que recibe tratamiento con esteroides?

Los pacientes que reciben únicamente esteroides incrementan 1,8 veces el riesgo de complicaciones gastrointestinales<sup>6</sup>. Parece existir una tendencia a un aumento de riesgo conforme las dosis de esteroides son más elevadas, aunque no hay diferencias con significación estadística.

Con estos y otros estudios no se ha podido discernir si este aumento moderado de riesgo se debe a otras causas, como la gravedad de los pacientes que reciben estos fármacos o a que en algunos casos los esteroides se administran a pacientes con más riesgo de padecer complicaciones gastrointestinales.

No se ha encontrado estudios que demuestren la eficacia del tratamiento preventivo con IBP, en pacientes que consumen corticoides.

La asociación de AINE y esteroides incrementa de

forma importante el riesgo tanto de úlcera como de complicaciones<sup>7</sup>.

Esta asociación es un factor de riesgo ampliamente aceptado<sup>8</sup> que condiciona que a estos pacientes se les deba administrar gastroprotección efectiva.

### Recomendaciones:

- En pacientes que reciben esteroides sin AINE no se recomienda gastroprotección.
- El riesgo de complicaciones aumenta de forma considerable cuando se asocian AINE y esteroides, por lo que en estos pacientes es necesario ofrecer gastroprotección

## ¿Debe instaurarse gastroprotección en un paciente que recibe tratamiento anticoagulante?

El riesgo relativo de ingreso hospitalario por hemorragia digestiva es de 2.8<sup>9</sup>, en tratamiento con anticoagulantes orales (ACO) solos. No hemos encontrado estudios que demuestren la efectividad de los IBP en pacientes anticoagulados que no consumen AINEs.

La combinación entre AINE y ACO presenta un riesgo elevado de complicaciones gastrointestinales, a causa de la potenciación del efecto anticoagulante de la warfarina, el efecto antiagregante de los AINEs y su potencialidad en producir lesión gastrointestinal y hemorragia.

La combinación AINE-ACO incrementa el riesgo de ingreso hospitalario por hemorragia digestiva<sup>9</sup>. Por ello, se debe evitar esta combinación y usar

terapias alternativas.

### Recomendaciones:

- En pacientes anticoagulados debe evitarse el uso concomitante de AINE y, de manera especial, en los mayores de 65 años de edad o que presentan otros factores de riesgo de hemorragia.
- El uso de terapias alternativas (paracetamol, opiáceos o infiltraciones) debe evaluarse, valorando las interacciones de estos fármacos con el anticoagulante.

## ¿Debe instaurarse gastroprotección en un paciente que precisa tratamiento con AINE y tiene antecedentes de úlcera gastroduodenal?

Los antecedentes de úlcera, tanto no complicada como complicada, se han identificado como factores de riesgo en la mayoría de los estudios de cohortes que han analizado el riesgo de hemorragia y/o perforación asociado con el consumo de AINE<sup>10</sup>.

En el análisis *post-hoc* del ensayo clínico VIGOR<sup>5</sup>, el riesgo relativo (RR) de padecer hemorragia, perforación o úlcera sintomática en los pacientes de ambos grupos de tratamiento con el antecedente de úlcera no complicada y complicada fueron de 3,08 (intervalo de confianza [IC] del 95%: 1,98-4,77) y 3,73 (IC del 95%: 2,25-6,17), respectivamente.

En el ensayo clínico MUCOSA<sup>4</sup>, los antecedentes de úlcera péptica o de hemorragia se asociaron con un riesgo significativo de complicaciones gas-

trointestinales tras 6 meses de seguimiento con una *odds ratio* (OR) de 2,29 (IC del 95%: 1,28-4,12) para el antecedente de úlcera y de 2,56 (IC del 95%: 1,30-5,06) para el antecedente de hemorragia.

Los IBP comparados con placebo reducen un 6,7% la tasa de hemorragia alta por úlcera péptica en pacientes en prevención secundaria<sup>11</sup>.

### Recomendación:

- El paciente con antecedentes de úlcera gastroduodenal que precisa tratamiento con AINE debe recibir gastroprotección.

- *No se recomienda la gastroprotección generalizada a todos los pacientes que consumen antiinflamatorios sin factores de riesgo.*
- *Se recomienda la gastroprotección<sup>2,3</sup> en pacientes que toman antiinflamatorios cuando presentan al menos uno de los siguientes factores de riesgo:*
  - o *Antecedentes de úlcera péptica o complicaciones GI graves.*
  - o *Mayores de 65 años.*
  - o *Uso concomitante con: corticoides, anticoagulantes, antiagregantes, ISRS.*
  - o *Tratamiento prolongado con AINEs.*
  - o *Comorbilidad grave.*

## ¿Debe instaurarse gastroprotección en un paciente que toma aspirina a bajas dosis de forma crónica?

Un **metaanálisis**<sup>12</sup>, con más de 66.000 pacientes en tratamiento con dosis bajas de aspirina y seguimiento medio de 28 meses, cifró la posibilidad de sangrado en el 2,3% en los pacientes que tomaban aspirina y en el 1,45% del grupo con placebo (106 casos necesarios de tratar para provocar una hemorragia digestiva).

Un **ensayo clínico**<sup>13</sup>, con 320 pacientes con patología cardiovascular que tomaban aspirina y que habían presentado un sangrado por úlcera digestiva, comparaba la reanudación de tratamiento antiplaquetario con dos opciones diferentes: en un grupo el clopidogrel y en el otro aspirina asociada a esomeprazol. En el grupo de aspirina con esomeprazol el sangrado fue del 0,7% y en el del clopidogrel del 8,6%.

El **documento de consenso**<sup>14</sup> del grupo de trabajo sobre antiagregantes de la Sociedad Europea de Cardiología publicado en el 2004, recomienda en

relación a la ingesta continuada de aspirina:

"Debido a su toxicidad gastrointestinal y al potencial impacto que esto pueda tener en el cumplimiento del tratamiento, se recomienda se prescriba la dosis más baja de aspirina que haya demostrado ser efectiva en cada contexto clínico."

"La evidencia disponible apoya el uso de dosis diarias de aspirina en el rango de 75-100 mg para la prevención a largo plazo de episodios vasculares graves en pacientes de alto riesgo."

Un **boletín** terapéutico<sup>15</sup> del National Prescribing Centre del NHS del 2005, tras revisar la evidencia recomienda: "En los pacientes que presentan dispepsia con dosis bajas de aspirina, o que están en riesgo de sangrado gastrointestinal, debe valorarse la coprescripción de un inhibidor de la bomba de protones".

- *La gastroprotección no está recomendada de forma rutinaria a todos los pacientes que toman aspirina a bajas dosis*
- *Se recomienda usar gastroprotección<sup>16</sup> en pacientes que toman aspirina a bajas dosis y tiene al menos un factor de riesgo como:*
  - o *Antecedentes de úlcera péptica o complicaciones GI graves.*
  - o *Mayores de 65 años.*
  - o *Uso concomitante con: corticoides, anticoagulantes, doble antiagregación, ISRSS AINEs.*
  - o *Comorbilidad grave.*

### ¿Cómo se debe de actuar ante un paciente que precisa AINEs y presenta dispepsia ?

Cuando se presentan síntomas dispépticos durante el tratamiento con antiinflamatorios la primera opción es reevaluar la necesidad del tratamiento<sup>3</sup>

Cuando es necesario mantener el tratamiento antiinflamatorio se debe asociar tratamiento anti-secretor para el alivio de los síntomas<sup>3</sup>.

No existe bibliografía en esta indicación.

### ¿Se debe usar gastroprotección en todos los pacientes polimedicados?

El uso de IBP de manera sistemática para este tipo de pacientes no está justificado si no hay además un AINE, AAS o clopidogrel y presenta algún factor de riesgo. La recomendación de asociación de IBP y clopidogrel en pacientes de riesgo de complicaciones gastrointestinales se obtienen de documentos de consenso<sup>16, 33</sup>

Si se presentan molestias gastrointestinales entre los medicamentos que toma, habrá que tratar al paciente de manera individualizada.

### ¿Son los IBP fármacos seguros?

**Riesgo de fractura:** Un estudio de casos y controles<sup>17</sup> sugieren que los IBP aumentan el riesgo de fracturas de cadera. Se asocia este riesgo a la duración de tratamiento, llegando a ser tras cuatro años de tratamiento casi el doble. Este riesgo también se asocia con dosis más altas.

**Riesgo de diarrea** asociada a *C. difficile*<sup>18</sup>. En una revisión sistemática el uso de IBP se asoció con un ligero aumento de infecciones por *C.difficile* (RR 2.05 (1.47-2.85)).

**Riesgo de neumonía adquirida en la comunidad** puede incrementarse con IBP.

Un estudio de caso control <sup>19</sup> se encuentran un incremento del riesgo de 1,73 (OR: IC = 1.33-2.25) . Este riesgo fue mayor a dosis más altas. Los autores estiman un NNH = 226; 1 de cada 226 pacientes tratados con IBP durante 5 meses desarrollan neumonía.

Otro estudio de casos y controles <sup>20</sup> demostró también un aumento del riesgo (OR = 1,5; IC :1.3-1 .7), pero no encontró relación con la dosis.

### Interacción clopidogrel e inhibidores de la bomba de protones

#### Antecedentes:

Dos estudios observacionales encontraron un riesgo aumentado de reingresos por SCA (síndrome coronario agudo)<sup>21</sup> y la combinada de reingreso por SCA, revascularización y muerte por cualquier causa tras hospitalización<sup>22</sup>, en los pacientes que tomaban IBP asociado a clopidogrel respecto de los que solo tomaban clopidogrel.

En cuanto al tipo de IBP existen resultados contradictorios, uno de los estudio encontró riesgo aumentado para omeprazol (R.R=1.27) y no para

pantoprazol<sup>21</sup>. En el otro se encontró mayor riesgo para omeprazol y rabeprazol, aunque no analizan datos del resto de IBP por poca muestra <sup>22</sup>.

A raíz de estos estudios en mayo 2009, la EMEA (Agencia Europea del Medicamento) y AEMPS (Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios)<sup>23, 24</sup> hicieron pública una nota informativa sobre la posible interacción entre IBP y clopidogrel, desaconsejando el uso concomitante de estos dos fármacos a menos que fuese absolutamente necesario.

**Otros resultados:**

Otros trabajos no encuentran relevancia clínica en la interacción y añaden controversia:

- Un estudio de cohortes<sup>25</sup>, evaluó la variable compuesta de hospitalizaciones por IM, muerte o revascularización en pacientes mayores de 65 años que tomaban de manera concomitante IBP y clopidogrel. Tras un ajuste no encontraron un riesgo aumentando para la variable compuesta, ni para cada una por separada.
- El análisis post hoc de los ensayos clínicos PRINCIPLE -TIMI 44 y TRITON-TIMI 38<sup>26</sup> demostraron una atenuación in vitro de la capacidad antiagregante plaquetaria en los pacientes que tomaban IBP, aunque luego no se tradujo en riesgo aumentado en la variable principal compuesta de muerte, infarto de miocardio o ictus, ni en ninguna de las variables por separado.
- The COGENT study<sup>27</sup>, estudio randomizado de clopidogrel con o sin omeprazol, no encontró efectos cardiovasculares con el uso concomitante de omeprazol y clopidogrel (aunque puede existir sesgos por finalización del estudio 133 días antes).
- Contrastando los riesgos de hospitalización por sangrado gastrointestinal y enfermedad cardiovascular un estudio de cohorte<sup>28</sup> evaluó el uso concomitante de clopidogrel. El 62% usaban pantoprazol, un 9% omeprazol. En este caso se encontró una tasa de sangrado gastroduodenal menor en el grupo que tomaba IBP HR (0.50 (0.39-0,65) y no hubo diferencia en ingresos por enfermedad cardiovascular (HR: 0.99 (0.82-1.19) respecto a clopidogrel solo. De forma general disminuye la incidencia de hospitalizaciones por hemorragia gastroduodenal cuyo beneficio es más notable cuantos más factores de riesgo existan.

**Nuevas advertencias:**

En Junio 2009 la EMEA desaconsejaba el uso de cualquier IBP con clopidogrel, recomendando en caso de necesitar gastroprotección antiH2 a doble dosis.<sup>23</sup>

En marzo de 2010 la EMEA modifica la advertencia anterior y en abril 2010 hace lo mismo AEMPS<sup>29,30</sup>. En ambas se recoge que no hay motivos sólidos para ampliar la advertencia a los otros IBP y por tanto que la advertencia de clase para todos los IBP ha sido sustituida sólo para omeprazol y esomeprazol. Desaconsejan el uso concomi-

tante de clopidogrel con omeprazol y esomeprazol.

**Mensajes claves interacción clopidogrel IBP:**

- La prevención de complicaciones gastrointestinales por clopidogrel sólo tiene recomendación para pacientes con factores de riesgo<sup>16</sup>.
  - \* Mayor de 65 años.
  - \* Antecedente de úlcera o sangrado gastrointestinal.
  - \* En tratamiento con doble antiagregación, AINEs, corticoides, ISRS.
- Se recomienda utilizar AAS como antiagregante de elección y sólo usar clopidogrel en caso de intolerancia o doble antiagregación<sup>31,32</sup>
- Los IBP atenuaron el efecto antiagregante plaquetario del clopidogrel in-vitro<sup>26</sup>
- Respecto a la relevancia clínica de la interacción, la evidencia no es homogénea.
- La EMEA y AEMPS han modificado su advertencia, desaconsejando solo para omeprazol y esomeprazol, el uso asociado a clopidogrel.
- Según el AEMPS estas consideraciones no se aplican al resto de IBP aunque no puede descartarse completamente la interacción<sup>29</sup>.
- Si el paciente cumple criterio de riesgo considerar un IBP distinto a omeprazol o esomeprazol. En base a criterios eficacia, seguridad, adecuación y costes: pantoprazol 20 mg/24h sería de elección.
- En caso de considerar un antiH2 utilizar doble dosis (ranitidina 300 mg/12; famotidina 40 mg/12h). Esta recomendación se extrapola de resultados de estudios con AINEs en la que a esta dosis se ha demostrado eficacia en reducción de úlceras endoscópicas duodenales y gástricas.<sup>33</sup>
- La AEMPS desaconseja el uso concomitante de clopidogrel con otros fármacos inhibidores de la CYP2C19 que también podría reducir su eficacia: fluvoxamina, fluoxetina, moclobemida, voriconazol, fluconazol, ticlopidina, ciprofloxacino, cimetidina, carbamazepina y cloranfenicol<sup>29</sup>.

**Referencias:**

- (1) Manejo del paciente con dispepsia. Guía de Práctica Clínica. Asociación española de gastroenterología, Sociedad española de medicina familiar y comunitaria y centro Cochrane iberoamericano. 2003
- (2) Proceso Asistencia Integrado dispepsia. Consejería de Salud. Junta de Andalucía. 2003
- (3) Dyspepsia – management of dyspepsia in adults in primary care. NICE. 2004
- (4) Silverstein FE, Graham DY, Senior JR, Davies HW, Struthers BJ, Bittman RM, et al. Misoprostol reduces serious gastrointestinal complications in patients with rheumatoid arthritis receiving nonsteroidal anti-inflammatory drugs. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1995; 123:241-9.
- (5) Laine L, Bombardier C, Hawkey C, 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;123:1006-12.
- (6) Hernández-Díaz S, García Rodríguez LA. Steroids and risk of upper gastrointestinal complications. *Am J Epidemiol* 2001; 153:1089-93.
- (7) Gabriel SE, Jaakkimainen L, Bombardier C. Risk for serious gastrointestinal complications related to use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. A meta-analysis. *Ann Intern Med* 1991;115:787-96.
- (8) Lanas A, Piqué JM, Ponce J. Estrategia clínica para el paciente que precisa antiinflamatorios no esteroides: posición de los inhibidores de la COX-2. *Gastroenterol Hepatol* 2001;24:22- 36.
- (9) Johnsen SP, Sorensen HT, Mellekjoer L, Blot WJ, Nielsen GL, McLaughlin JK, et al. Hospitalisation for upper gastrointestinal bleeding associated with use of oral anticoagulants. *Thromb Haemost* 2001;86:563-8.
- (10) Weil J, Langman MJ, Wainwright P, Lawson DH, Rawlins M, Logan RF, et al Peptic ulcer bleeding: accessory risk factors and interactions with non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Gut* 2000;46:27-31.
- (11) Leontiadis G I, Sharma V K, Howden C W. Tratamiento con inhibidores de la bomba de protones para la hemorragia aguda por úlcera péptica (Revisión Cochrane traducida). En: *La Biblioteca Cochrane Plus, número 3*, 2008. Oxford, Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de *The Cochrane Library*, Issue . Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
- (12) Derry S; Loke YK Risk of gastrointestinal haemorrhage with long term use of aspirin: meta-analysis. *BMJ* 2000 Nov 11;321(7270):1183-7.
- (13) Chan FK; Ching JY; Hung LC; Wong VW; Leung VK; Kung NN; Hui AJ; Wu JC; Leung WK; Lee VW; Lee KK; Lee YT; Lau JY; To KF; Chan HL; Chung SC; Sung JJ. Clopidogrel versus aspirin and esomeprazole to prevent recurrent ulcer bleeding. *N Engl J Med* 2005 Jan 20;352(3):238-44.
- (14) Carlo Patrono ,Fedor Bachmanna, Colin Baigenta, Christopher Bodea, Raffaele De Caterina, Bernard Charbonniera, Desmond Fitzgerald, Jack Hirsha, Steen Husteda, Jan Kvasnickaa, Gilles Montalescota, Luis Alberto García Rodrígueza, Freek Verheugta, Jozef Vermylena y Lars Wallentina. \*Grupo de Trabajo sobre el uso de agentes antiplaquetarios en pacientes con enfermedad cardiovascular aterosclerótica de la Sociedad Europea de Cardiología. Documento de Consenso de Expertos sobre el uso de agentes antiplaquetarios. *Rev Esp Cardiol* 2004; 57: 963 – 980
- (15) MeReC. Prescribing antiplatelet drugs in primary care. 2005
- (16) Antiplatelet treatment. Clinical Knowledge Summaries. Consultado día 11 abril 2010 en <http://www.cks.nhs.uk/home>
- (17) Yang YX, Lewis JD, Epstein S, Metz DC Long-term proton pump inhibitor therapy and risk of hip fracture. *JAMA*. 2006 Dec 27;296 (24):2947-53
- (18) Inhibidores de la bomba de protones ¿Se puede vivir sin ellos?. INFAC. Volumen 18 nº 3. 2010.
- (19) Laheij RJ, Sturkenboom MC, Hassing RJ, Dieleman J, Stricker BH, Jansen JB. Risk of community-acquired pneumonia and use of gastric acid-suppressive drugs. *JAMA*. 2004 Oct 27;292(16):1955-60
- (20) Gulmez SE, Holm A, Frederiksen H, Jensen TG, Pedersen C, Hallas J. Use of PPIs and the risk of community-acquired pneumonia: a population-based case-control study. *Arch Intern Med*. 2007;167(9):950-5.
- (21) Juurlink D, Gomes T. A population-based study of the drug interaction between proton pump inhibitors and clopidogrel. *CMAJ* 2009;180 (7)
- (22) Ho PM, Maddox TM et al Risk of adverse outcomes associates with concomitant use of clopidogrel and proton pump inhibitors following acute coronary syndrome. *JAMA* 2009;301(9)937-944.
- (23) Public statement on possible interaction between clopidogrel and proton pump inhibitors. EMEA/328956/2009
- (24) Posible interacción de clopidogrel con los IBP. Nota Informativa AEMPS 2009/07
- (25) Rassen J, Choudhry N et al. Cardiovascular outcomes and mortality in patients using Clopidogrel with proton puma inhibitors alter percutaneous coronary intervention ora cute coronary síndrome. *Circulation* 2009;120:2322-2329
- (26) O'Donoghue, Braunwald E et al. Pharmacodynamic efecct and clinical efficacy of clopidogrel and prasugrel with or without a proton-pump inhibitor: an analysis of two randomised trials. *Lancet* 2009;374:989-97
- (27) Clopidogrel and proton pump inhibitors Update Drug Safety 2010 Volume 3 Issue 9 April.
- (27) Ray W, Murria K et al. Outcomes with concurrent use of Clopidogrel and Proton-pump inhibitors. *Ann Intern Med*. 2010;152:337-345
- (29) Comunicación sobre riesgos de medicamentos para profesionales sanitarios AEMPS 04/2010 sobre interacción IBP-Clopidogrel
- (30) Interaction between clopidogrel and proton-pump inhibitors . CHMP updates warning for clopidogrel-containing medicines . EMA/174948/2010
- (31) Soler A et al. Guia Interniveles IB. Antiagregacion plaquetaria . Enero-Marzo 2009. Acceso on line: [http://www.elcomprimido.com/GFIB/pdf/antiagregacion\\_corto\\_cast.pdf](http://www.elcomprimido.com/GFIB/pdf/antiagregacion_corto_cast.pdf)
- (32) INFAC. Inhibidores de la bomba de protones. ¿Se puede vivir sin ellos?. Volumen 18. Nº3. 2010
- (33) Deepak et al ACCF/ACG/AHA 2008 Expert Consensus Document on Reducing the gastrointestinal risks of antiplatelet therapy and NSAID. *Circulation* 2008;118;1894-1909.

Para cualquier consulta, sugerencia y aportaciones dirigirse al Servicio de Farmacia .Avd Jerez s/n (Antiguo Hospital Militar) 41013 Sevilla. Teléfono: 954544591. Fax: 954544502.e\_mail: [servicio.farmacia.asev.sspa@juntadeandalucia.es](mailto:servicio.farmacia.asev.sspa@juntadeandalucia.es)

**Comité de Redacción:** Mariola Caraballo Camacho, Juan Carlos Domínguez Camacho, Ingrid Ferrer López, Elena Hevia Álvarez, Bosco Merino Rico, Daniel Palma Morgado

**Edición:** Isabel Mª González González