

FOTOPROTECCIÓN MEDICAMENTOS FOTOSENSIBILIZANTES

Sumario

- Introducción
- Fotoprotección
 - Factores de riesgo
 - Endógenos
 - Exógenos
 - Medidas de fotoprotección
 - Recomendaciones generales
- Medicamentos fotosensibilizantes: fototoxicidad y fotoalergia

«El boletín INFAC es una publicación mensual 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».

En este Infac vamos a analizar los factores que determinan el riesgo de padecer efectos nocivos derivados de la exposición a las radiaciones UV, las medidas de prevención frente a estas radiaciones y las reacciones cutáneas derivadas de la interacción entre la exposición solar y los medicamentos fotosensibilizantes.

INTRODUCCIÓN

La luz solar es imprescindible para la vida y nadie pone en duda los beneficios que aporta, pero, por otra parte, es biológicamente dañina. Muchos estudios epidemiológicos han demostrado que la luz solar es cancerígena para los humanos y la Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer (IARC) de la Organización Mundial de la Salud la clasifica como tal, incluyéndola en el grupo de agentes carcinógenos para los humanos¹.

De todo el espectro solar sólo los rayos infrarrojos (longitud de onda 780-5.000 nm), la luz visible (400-780 nm) y una parte de la radiación ultravioleta (UV) (UVA: 320-400 nm y UVB: 290-320 nm) alcanzan la superficie terrestre. El resto, incluidos los UVC (200-290 nm), son absorbidos casi en su totalidad por el ozono^{1,2}.

La radiación UV es el principal agente causal de la mayoría de los tipos de cáncer de piel. También es la causante de quemaduras, fotoenvejecimiento cutáneo, algunas fotodermatosis y afecciones oculares^{2,3}. Durante un tiempo se consideró a los UVB como la única causa del cáncer de piel (los UVB son absorbidos directamente por el ADN, provocando mutaciones), pero en los últimos años se ha descubierto la capacidad generadora de moléculas activas mutagénicas de los UVA (transfieren su energía a radicales oxidantes)²⁻⁴.

FOTOPROTECCIÓN

FACTORES DE RIESGO DE LA EXPOSICIÓN A RADIACIÓN UV

Los factores que determinan el riesgo de padecer algún trastorno provocado por la radiación UV pueden ser endógenos o exógenos.

Factores endógenos^{4,5}

1. **Tipo de piel (ver Tabla 1).** Las personas de piel clara, con pecas, de pelo rubio o pelirrojo y que sufren quemaduras por el sol con facilidad

Evitar la exposición solar directa es la actividad preventiva más importante

(fototipos I y II) están genéticamente predispuestas a padecer tumores cutáneos por su menor capacidad para desarrollar el bronceado protector de la piel.

2. **Predisposición familiar.** El antecedente familiar directo de melanoma o de nevus displásico, la propensión al desarrollo de numerosos nevus y lunares, o ciertas enfermedades cutáneas hereditarias como la xerodermia pigmentosa o el síndrome del nevus displásico

familiar provocan un gran aumento del riesgo de tumores cutáneos, especialmente melanomas, comparados con la población general.

3. **Inmunosupresión.** Los estados patológicos que provocan inmunosupresión (congénita o adquirida) facilitan la aparición de neoplasias de la piel.

Tabla 1. **Clasificación de Fitzpatrick del fototipo cutáneo.** Tipos de piel en función de su fotosensibilidad (modificada de Ref.4)

Fototipo	Quemadura solar	Bronceado	Descripción
I	Con facilidad	Nunca	Piel muy blanca, de tipo céltico, casi albino.
II	Con facilidad	Mínimo	Piel blanca que tras mucha exposición solar adquiere un ligero tono café con leche.
III	Con cierta facilidad	Sí	Piel clara, caucásica. Con las primeras exposiciones solares se producen quemaduras pero en cuestión de una o dos semanas se adquiere un bronceado completo.
IV	Requiere exposición intensa y mantenida	Con facilidad	Similar al III aunque el bronceado se adquiere en unos pocos días. Junto con el fototipo III representan la mayoría de la población mediterránea y, por lo tanto, la española.
V	La intensidad de la exposición ha de ser muy intensa	Muy fácilmente	Población con un cierto tono oscuro natural. Es la piel que tienen los indígenas americanos, hindúes,...
VI	Nunca	Siempre	Piel negra.

Factores exógenos

1. **Radiaciones solares.** La exposición a radiaciones UV es el factor de riesgo externo más importante para el desarrollo de tumores cutáneos. La exposición acumulativa (crónica) a la radiación UV está más relacionada con el carcinoma espinocelular, y la intensa e intermitente, con el basocelular y el melanoma⁴.

El índice de radiación UV (IUV) es una medida de la intensidad de la radiación UV solar en la superficie terrestre. Se expresa como un valor superior a cero, y cuanto más alto, mayor es la probabilidad de padecer lesiones cutáneas y oculares y menos tardan en producirse esas lesiones⁶. La cantidad de radiación UV que llega a un determinado punto de la superficie terrestre depende de varios factores: ángulo con que incidan los rayos del sol (variable según la hora del día, la latitud y la estación del año), composición de la atmósfera (ozono, contaminación atmosférica y vapor de agua en suspensión), presencia de superficies reflectantes (nieve, arena, pavimento, acumulaciones de

agua, etc.) y la altitud⁴. Es habitual la publicación del IUV dentro de las predicciones meteorológicas de los medios de comunicación.

El IUV se utiliza para hacer pronósticos sobre la intensidad de esta radiación y sirve de referencia para adoptar las medidas de fotoprotección más convenientes⁶ (ver Tabla 2).

2. **Radiaciones UV de fuentes artificiales (solarium, cabinas, lámparas o camas de bronceado).** La asociación entre el uso de lámparas solares emisoras de rayos UVA y UVB y el riesgo de melanoma está confirmada. Un metaanálisis de estudios observacionales concluyó que el riesgo aumenta un 75% cuando el uso de los dispositivos de bronceado artificial comienza antes de los 35 años. De hecho, la IARC, en el año 2009, los ha incluido entre los agentes carcinógenos para los humanos^{7,8}. También hay estudios de casos y controles en los que se encontró relación entre el uso de fuentes artificiales de radiaciones UV y melanoma ocular⁷.

Las radiaciones UV de fuentes artificiales son cancerígenas para los humanos

MEDIDAS DE FOTOPROTECCIÓN

La prevención y las diferentes formas de fotoprotección son la clave para combatir los efectos adversos provocados por las radiaciones UV⁶.

1. **EVITAR LA EXPOSICIÓN SOLAR DIRECTA.** Es la actividad preventiva más importante del cáncer cutáneo. La sombra reduce un 50-95% de la radiación UV³.

2. **UTILIZAR PRENDAS PROTECTORAS: ROPA, SOMBRERO Y GAFAS.** Al menos dos estudios sugieren que es útil el uso de barreras físicas para protegerse de la

radiación UV⁹. La capacidad de fotoprotección de la ropa depende del tipo de tejido (la tela vaquera, la lana y los materiales sintéticos son más protectores que el algodón, el lino y el rayón), de su grosor y porosidad, del color (cuanto más oscura protege más) y de su grado de humedad (seca mayor protección que húmeda)^{2,3}. Se recomienda emplear sombreros de ala ancha y gafas con filtros UVA y UVB. Se debe recordar a la población que las gafas de cristales oscuros pero sin filtros UV no protegen de la radiación UV y además, como producen dilatación de la pupila, aumentan el riesgo de daño ocular⁵.

3. FOTOPROTECTORES TÓPICOS: FILTROS SOLARES³. Según la Directiva europea 76/768/CEE los productos de protección solar son productos cosméticos (en EE.UU., la FDA los considera medicamentos OTC)^{2,3}.

Los filtros solares pueden ser físicos (inorgánicos) o químicos (orgánicos).

Los **filtros físicos** reflejan y dispersan la radiación UV y la luz visible. Los más habituales son el dióxido de titanio y el óxido de zinc. El dióxido de titanio tiene mayor índice de refracción, pero peor aceptabilidad cosmética.

Debido a que no se absorben, no producen reacciones de fotosensibilidad y no existen evidencias de fotogenotoxicidad, son los recomendados para su uso en niños.

Los **filtros químicos** absorben la radiación UV. Pueden absorber sólo radiación UVB, sólo UVA o ambas. Son menos fotoestables que los físicos y dan más problemas de alergias y fotosensibilidad.

Habitualmente se combinan los filtros físicos y químicos, ya que actúan sinérgicamente aumentando la capacidad fotoprotectora del preparado. De todos modos, ningún preparado garantiza una protección total.

Ningún fotoprotector tópico garantiza una protección total

Respecto al etiquetado, las recomendaciones europeas del 2006 proponen una leyenda para indicar la eficacia del producto (ver apartado **Medidas de eficacia de los filtros**), donde cada categoría equivale a un grado normalizado de protección frente a ambas radiaciones, UVB y UVA.

Categorización:

«Protección baja»: FPS 6 ó FPS 10
«Protección media»: FPS 15, FPS 20 ó FPS 25
«Protección alta»: FPS 30 ó FPS 50
«Protección muy alta»: FPS 50+

También se recomienda indicar con la leyenda «resistente al agua» («water resistant»), si el preparado es eficaz tras 2 inmersiones de 20 minutos en el agua, o «muy resistente al agua» («waterproof»), si sigue siendo eficaz tras 2 inmersiones de 40 minutos en el agua.

4. FOTOPROTECTORES SISTÉMICOS: Algunos estudios han encontrado evidencia de que antioxidantes orales o tópicos (vitamina A, C y polifenoles del té verde) proporcionan cierta protección contra los efectos perjudiciales del sol. Existe poca evidencia para recomendar su uso en vez de los fotoprotectores tópicos tradicionales^{2,8}.

RECOMENDACIONES GENERALES

- Evitar la exposición solar directa y prolongada en las horas centrales del día (12-16h), buscar la sombra siempre que sea posible y utilizar ropa y complementos que cubran la piel y los ojos^{4,5}.
- Evitar especialmente la exposición solar excesiva en los primeros años de la vida y las quemaduras solares de la infancia⁴. Los daños provocados por el sol se acumulan de forma progresiva en la piel y ésta «recuerda» quemaduras importantes, sobre todo las recibidas en la infancia⁵.
- Recordar que el bronceado natural tiene una capacidad de protección pequeña frente a la radiación UVB y ninguna frente a los efectos de las radiaciones UVA⁵.
- Se debe informar a la población de los peligros que conlleva la exposición a radiación UV artificial⁸.
- Algunos profesionales están expuestos a una gran cantidad de radiación UV (trabajos al aire libre, soldadores,...) y deben tomar medidas de protección individual adecuadas.
- Uso de filtros solares: elegir productos que protejan frente a radiaciones UVA y UVB y con un FPS mínimo de 15. Aplicar el fotoprotector en cantidad

generosa (es el factor más determinante de eficacia), de forma uniforme, sobre la piel seca, 20-30 minutos antes de la exposición. Reaplicar cada 2-3 horas y después de cada baño, tras sudoración/transpiración intensa y después de secarse con la toalla⁵.

- Seleccionar el factor de protección más adecuado según la intensidad solar prevista (IUV) y el tipo de piel (fototipo):

Tabla 2. **Recomendaciones de fotoprotección según IUV y fototipo⁵**

IUV	Fototipo I	Fototipo II	Fototipo III	Fototipo IV
1-3	15-20	15-20	15-20	15-20
4-6	30-50	30-50	15-20	15-20
7-9	50+	30-50	15-25	15-20
> 10	50+	50+	30-50	15-20

Nota: en España durante los meses de verano el IUV es habitualmente >8.

Medidas de eficacia de los filtros³

La medida de eficacia de los filtros para la radiación UVB es el Factor de Protección Solar (FPS o SPF). Se determina a través del International Sun Protection Factor Test Method, actualizado en 2006. Es el cociente entre la mínima dosis de radiación necesaria para producir eritema con el filtro solar (aplicado a dosis de 2 mg/cm²) y la mínima dosis de radiación necesaria para producir eritema en piel no protegida. El incremento de protección es lineal en el caso de la quemadura solar (un preparado de FPS 30 protege el doble que uno de FPS 15). En cambio, la eficacia de absorción de radiación UVB no es lineal (un preparado de FPS 15 absorbe el 93% y uno de FPS 30 un 97%; FPS mayores de 50 absorben en torno a un 98%). Se recomienda como mínimo usar preparados de FPS > 15.

Aunque existe una medida reconocida de eficacia de filtros para radiación UVB, no hay un método estandarizado de medida de bloqueo de radiación UVA. En Europa, para evaluar la protección mínima frente a la radiación UVA, habitualmente se utiliza el ensayo de oscurecimiento pigmentario persistente (descrito por las siglas «ppd» en la etiqueta), así como el ensayo de longitud de onda crítica. Se recomienda emplear preparados con un «ppd» de al menos 1/3 del FPS. Además, para asegurar una amplia protección, los dermatólogos recomiendan una longitud de onda crítica de 370 nm como mínimo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Kütting B, Drexler H. Evaluation of Skin-Protective Means against Acute and Chronic Effects of Ultraviolet Radiation from Sunlight. *Curr Probl Dermatol.* 2007;34:87-97.
2. González S, Fernández-Lorente M, Gilaberte-Calzada Y. The latest on skin photoprotection. *Clin Dermatol.* 2008;26:614-26.
3. Lautenschlager S, Wulf HC, Pittelkow MR. Photoprotection. *Lancet.* 2007;370:528-37.
4. Merino M y Grupo PrevInfad/ PAPPS. Prevención del cáncer de piel y consejo de protección solar. *PrevInfad (AEPap/PAPPS infancia y adolescencia).* Diciembre 2009.
5. Guía de Protección Solar. Recomendaciones para comprender el etiquetado de los fotoprotectores y elegir el producto adecuado. 2006. Ministerio de Sanidad y Consumo, Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos y Asociación Española contra el Cáncer. Disponible en: [http://pfarma4.portalfarma.com/pfarma/taxonomia/genera/gp000029.nsf/0/1182BB2C447A1653C1256D24003ADA50/\\$FILE/guia_solar.pdf](http://pfarma4.portalfarma.com/pfarma/taxonomia/genera/gp000029.nsf/0/1182BB2C447A1653C1256D24003ADA50/$FILE/guia_solar.pdf)
6. Índice UV solar mundial: guía práctica. Recomendación conjunta de: Organización Mundial de la Salud, Organización Meteorológica Mundial, Programa de las Naciones Unidas para el Medio Ambiente, Comisión Internacional de Protección contra la Radiación no Ionizante. 2003. Disponible en: <http://www.who.int/uv>
7. Curiel-Lewandrowski C. Risk factors for the development of melanoma. In: *UpToDate® Online 18.1.* Disponible en: www.uptodate.com. Atkins MB, (Ed), *UpToDate ONLINE 2010.* [Accedido el 06/04/10].
8. Brice S, Shrift KR. Sunburn. In: *UpToDate® Online 17.3.* Disponible en: www.uptodate.com. Dellavalle RP, Danz DF, (Ed), *UpToDate ONLINE 2009.* [Accedido el 02/02/10].
9. Demierre MF, Geller AC. Primary prevention of melanoma. In: *UpToDate® Online 17.3.* Disponible en: www.uptodate.com. Atkins MB, (Ed), *UpToDate ONLINE 2009.* [Accedido el 02/02/10].

Fecha de revisión bibliográfica: 23 de marzo 2010

MEDICAMENTOS FOTOSENSIBILIZANTES: FOTOTOXICIDAD Y FOTOALERGIA

La fotosensibilidad es una respuesta exagerada o anormal de la piel a la luz solar o a una fuente artificial de rayos UV¹. Puede ser idiopática o asociada a agentes fotosensibilizantes endógenos o exógenos². Las principales manifestaciones clínicas son quemaduras, rash cutáneo, urticaria, pigmentación anormal u onicosis³.

La fotosensibilidad, además de una reacción adversa, es también la base del uso terapéutico de algunos medicamentos, como los psoralenos para el tratamiento de la psoriasis y el verteporfín en la degeneración macular asociada a la edad³.

La incidencia de las reacciones de fotosensibilidad asociadas a medicamentos probablemente es mayor de lo

que se puede encontrar publicado. La implicación de un medicamento en una reacción de este tipo suele ser difícil de confirmar, ya que las lesiones cutáneas no son específicas. Por ello, muchos de los casos de fotosensibilidad se interpretan como quemaduras convencionales y no se diagnostican. Conviene tener en cuenta que la prevalencia puede aumentar en grupos de poblaciones como los inmunodeprimidos o los ancianos¹.

La fotodermatosis inducida por los medicamentos depende del propio medicamento y de la tolerancia inicial del paciente a la radiación solar. En estas fotodermatosis pueden estar implicados tanto el mecanismo de fototoxicidad como el de fotoalergia³. Algunos fármacos pueden producir una reacción por un mecanismo mixto con inde-

Características de las reacciones de fototoxicidad y fotoalergia²

	Fotoalergia	Fototoxicidad
Incidencia relativa	Baja	Alta
Dosis dependiente	No	Sí
Necesidad de exposición previa	Sí	No
Cantidad relativa de medicamento necesaria	Baja	Alta
Periodo de latencia	Horas - días	Minutos-horas
Apariencia clínica	Dermatitis de contacto	Quemadura exagerada
Histopatología	Esgongiosis epidérmica, inflamación de la dermis	Necrosis epidérmica
Alteración en la pigmentación	Poco común	Común

pendencia de la vía de administración, tópica o sistémica, como por ejemplo el piroxicam^{1,2}.

Fototoxicidad^{1,4}: es una reacción en la que se produce un daño celular directo, de naturaleza no inmunológica, causada por medicamentos y sustancias químicas, aunque en algunos casos se ha observado la activación del sistema del complemento. Es más frecuente que se produzca por la administración sistémica de medicamentos, aunque también puede ocurrir con tratamientos tópicos. Se manifiesta como una quemadura exagerada provocada por el sol. La reacción aparece normalmente en unos minutos u horas después de la exposición al sol, y se restringe a las áreas expuestas al sol. En muchos casos aparecen vesículas o ampollas visibles.

Fotoalergia^{1,2,4}: es una reacción mediada por el sistema inmunitario que requiere una exposición previa al agente fotosensibilizante. La reacción no depende de la dosis de radiación, y puede aparecer con niveles de exposición a la luz más bajos que las reacciones fototóxicas. Las reaccio-

nes de fotoalergia son generalmente pruriginosas, provocan eccemas habitualmente en las áreas que han sido expuestas al sol (pero no exclusivamente), y aparecen a las 24-48 horas. Es más frecuente que se produzcan por tratamientos tópicos. Pueden ocurrir reacciones cruzadas con medicamentos de estructura química similar.

Los médicos de atención primaria son los primeros que pueden observar las reacciones de fotosensibilización debida a fármacos. Se recomienda comunicar las sospechas de estas reacciones a la Unidad de Farmacovigilancia.

Medidas a tener en cuenta

Los pacientes en tratamiento con medicamentos fotosensibilizantes deben ser informados sobre el riesgo de exponerse a la luz solar y a radiaciones UV artificiales.

Si no se puede evitar la exposición a la luz solar se recomienda llevar prendas que protejan el cuerpo de la luz y también usar fotoprotectores, aunque estas medidas no son siempre suficientes³.

Siempre que se pueda se debe retirar el medicamento fotosensibilizador. La reducción de la dosis puede disminuir la reacción de fotosensibilidad. Teóricamente esto sería más efectivo en las reacciones de fototoxicidad que en las de fotoalergia, dada su naturaleza dosis dependiente.

Para aliviar los síntomas son útiles las cremas emolientes, los anestésicos locales, los corticoides tópicos de potencia baja y los antihistamínicos orales^{2,4}.

Estas precauciones deben cumplirse durante el tratamiento, y a veces hasta días y semanas después de suspender el tratamiento, dependiendo de la semivida de eliminación del fármaco³.

Desde 1984 hasta marzo de 2010 se han remitido al Sistema Español de Farmacovigilancia un total de 1014 notificaciones de reacciones de fotosensibilidad. En la CAPV, en el mismo periodo, se han recibido 90. Los grupos farmacológicos más frecuentemente implicados son: AINE (sistémicos y tópicos), tetraciclinas, IECA y ARA II, diuréticos, quinolonas, antiarrítmicos e hipolipemiantes. El ketoprofeno tópico es el medicamento que con mayor frecuencia se ha asociado a dermatitis de contacto fotoalérgica.

Relación de algunos medicamentos que pueden producir reacciones de fotosensibilidad (adaptada de Ref. 3)

Grupo terapéutico	Principio activo	
AINE	Diclofenaco, ibuprofeno, indometacina, ketoprofeno, naproxeno, piroxicam	
AINE tópicos	Ketoprofeno	
Antibióticos	Tetraciclinas	
	Fluoroquinolonas	
	Sulfonamidas	Sulfametoxazol
	Otros	Trimetoprim, clofazimina, pirazinamida

.../...

Relación de algunos medicamentos que pueden producir reacciones de fotosensibilidad (adaptada de Ref. 3)

Grupo terapéutico	Principio activo	
Antiarrítmicos	Amiodarona, quinidina*	
Antihipertensivos	Diltiazem, nifedipino, enalapril	
Diuréticos	Ahorradores de potasio	Triamtereno
	Diuréticos de asa	Furosemida, bumetanida
	Tiazidas	Indapamida, hidroclorotiazida, bendroflumetiazida
Hipolipemiantes	Fibratos, estatinas	
Antidiabéticos orales (sulfonilureas)	Glibenclamida	
Antidepresivos	Imipramina, fluoxetina, duloxetina, venlafaxina	
Antiepilépticos	Carbamazepina, lamotrigina, rufinamida	
Antipsicóticos	Clorpromazina, alimemazina, perfenazina	
Psicofármacos	Alprazolam	
Antisépticos	Clorhexidina	
Antiacnéicos	Isotretinoína	
Antiparasitarios	Cloroquina, quinina*	
Antifúngicos	Griseofulvina	
Antineoplásicos	Metotrexato, imiquimod, fluorouracilo, flutamida, vinblastina	
Hormonas sexuales	Anticonceptivos orales	
Vitaminas	Piridoxina	

* Medicamentos extranjeros

BIBLIOGRAFÍA

1. Jiménez Cerezo MJ, Silgado Arellano R, Ferrari Piquero JM, Herrerros de Tejada, López Coterilla A. Fotosensibilidad asociada a medicamentos: una reacción adversa frecuente y poco conocida. *Revista de la OFIL*. 2006;16(1):61-70.
2. Stein KR, Scheinfeld NS. Drug-induced photoallergic and phototoxic reactions. *Expert Opin Drug Saf*. 2007;6(4):431-43.
3. Drug induced photosensitivity. *Prescrire Int*. 2009;18(103):208-11.
4. Ofori AO. Photosensitive disorders (photodermatoses): Clinical manifestations, diagnosis, and treatment. In: *UpToDate® Online 17.3*. Disponible en: www.uptodate.com. Della-valle RP, (Ed), *UpToDate ONLINE* 2009. [Accedido el 02/02/09].

Fecha de revisión bibliográfica: 23 de marzo 2010

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

Se han recibido últimamente numerosas peticiones de personas que prefieren dejar de recibir en formato papel tanto el INFAC, como la ficha Nuevo Medicamento a Examen, por tenerlas disponibles en la web. Si alguien prefiere no recibir estas publicaciones en papel puede mandar un correo electrónico a la siguiente dirección: cevime4-san@ej-gv.es

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, Arrixtu Etxeberria, Julia Fernández, Susana Fernández, Itxasne Gabilondo, Leire Gil, Ana Isabel Giménez, Juan José Iglesias, Josune Iribar, Jesús Iturralde, Nekane Jaió, Itxasne Lekue, M^a José López, Javier Martínez, Amaia Mendizabal, Carmela Mozo, Elena Ollóquiegi, 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 · D.L.: BI-587-99
Imprime: Gráficas Varona