



MEDICAMENTOS Y EMBARAZO (2)

Neus Rams i Pla

Servei de Planificació Farmacèutica
Departament de Salut

Hemorroides

Aproximadamente un tercio de las embarazadas tienen hemorroides, a causa de la compresión de los vasos mayores en el área ano-rectal durante la gestación.

El tratamiento inicial consiste en medidas higiénico-dietéticas como baños de asiento, dieta rica en fibra y agua abundante. La prevención y el tratamiento del estreñimiento con laxantes formadores de bolo suele mejorar también las hemorroides.

Los agentes antihemorroidales son un grupo heterogéneo de medicamentos que suelen incluir asociaciones de principios activos. Usualmente se administran por vía tópica o intrarrectal y están disponibles como especialidades publicitarias.

Los antihemorroidales tópicos se consideran medicamentos seguros, porque sólo pasan al torrente circulatorio en pequeñas cantidades, por absorción en el área perianal, aunque la mayor parte no tienen asignada una categoría de la FDA, y si la tienen se refiere a su administración sistémica. Además, es difícil conocer el riesgo teratógeno de principios activos asociados.

Los protectores (calamina, aceite de hígado de bacalao, glicerina en solución acuosa, aceite mineral, óxido de zinc, etc.) forman una fina capa que evita la pérdida de agua del estrato córneo y previenen la irritación y el picor de la excreción. Muchos de ellos son excipientes y se consideran seguros porque casi no se absorben.

Los anestésicos locales alivian temporalmente los síntomas de las hemorroides. Se tienen que utilizar sólo si son estrictamente necesarios y durante el menor tiempo posible, ya que su uso prolongado

puede dañar la mucosa anal, pueden pasar al torrente circulatorio, y pueden producir reacciones alérgicas locales que pueden enmascarar los síntomas propios de las hemorroides.

Los corticosteroides tópicos pueden absorberse y ocasionar daño fetal, especialmente los más potentes, por lo que se aconseja no utilizarlos de forma continuada en la embarazada^{4,5}.

Edema y calambres de las extremidades inferiores

El edema de las piernas ocasionado por insuficiencia venosa no es peligroso pero puede ocasionar síntomas como dolor, sensación de pesadez, calambres nocturnos y parestesia. El edema de las piernas puede ser un síntoma de preeclampsia cuando se asocia con presión arterial elevada o proteinuria. En una revisión de tres ensayos clínicos que incluyeron 115 mujeres, los rutósidos mejoraron los síntomas de insuficiencia venosa en el final del embarazo (OR=0,30; IC del 95% 0,12-0,77); sin embargo no hay información sobre su seguridad en el embarazo¹⁵. Por otro lado, hay que recordar que en el año 2002 la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios revisó los datos de eficacia y seguridad de los flebotónicos y restringió su uso al alivio a corto plazo (2 a 3 meses) del edema y los síntomas relacionados con la insuficiencia venosa crónica.

Las pruebas que el calcio reduce los calambres son débiles. En una revisión de ensayos clínicos, los suplementos de magnesio en forma de lactato o de citrato sugirieron algún beneficio (OR=0,23; IC del 95%: 0,05-0,60)¹⁶.

Tos y resfriado

Es muy frecuente que durante un embarazo se presenten episodios de tos y/o resfriado, y que la paciente solicite algún medicamento para aliviar los

síntomas. La mayor parte de los medicamentos destinados a mejorar los síntomas de los resfriados contienen un simpaticomimético descongestionante (fenilefrina o fenilpropanolamina) y/o un antihistamínico (clorfeniramina), asociados a un analgésico (ácido acetilsalicílico o paracetamol) o de otras sustancias como expectorantes, mucolíticos (bromhexina), etc.

No se ha demostrado que estos preparados sean teratogénos, pero tampoco se ha demostrado su seguridad.

En general se recomienda no administrar asociaciones de medicamentos en el embarazo, tomar paracetamol para aliviar los síntomas y utilizar preferentemente preparados tópicos en lugar de sistémicos.

El uso de descongestionantes nasales produce escasos efectos sistémicos, ya que la vasoconstricción local reduce la absorción del medicamento en el lugar de la aplicación. Sin embargo, no se tienen que utilizar para periodos de más de 3 ó 4 días, ya que pueden provocar rinitis medicamentosa como efecto de rebote⁵.

Dolor y fiebre

La mayor parte de las molestias y dolores que aparecen durante el embarazo no justifican instaurar un tratamiento medicamentoso. Sin embargo, hay situaciones, como la migraña, la cefalea tensional o los dolores odontológicos, que pueden requerir tratamiento. Hay que recordar que el potencial teratogéno de un medicamento se relaciona con la dosis y el tiempo de exposición, por lo que la utilización de analgésicos, a dosis terapéuticas y durante periodos cortos no representa un gran riesgo.

El analgésico y antipirético de elección durante el embarazo es el paracetamol. Hay una gran experiencia de utilización en gestantes sin que se haya observado efectos teratogénos. Sin embargo, el paracetamol no tiene propiedades antiinflamatorias, ya que inhibe la síntesis de prostaglandinas preferentemente a nivel del sistema nervioso central, mientras que el ácido acetilsalicílico y otros antiinflamatorios inhiben la síntesis de prostaglandinas en la misma proporción en todas las áreas corporales.

El ácido acetilsalicílico ha sido muy utilizado durante el embarazo y, aunque no se han observado malformaciones fetales a dosis terapéuticas, se desaconseja su utilización por los efectos adversos que puede inducir sobre la función plaquetaria y la hemostasis, con un incremento del riesgo de hemorragias, tanto en la madre como en el feto. La administración de AAS, especialmente en las últimas semanas de gestación, reduce la contractibilidad

uterina, de manera que puede retardar el parto, aumentar su duración y ocasionar cierre prematuro del ductus arterioso. A dosis elevadas, puede aumentar el riesgo de mortalidad perinatal, producir retraso del crecimiento uterino y efectos teratogénicos. La administración de AAS a dosis bajas puede ser beneficiosa en embarazadas con riesgo de desarrollar hipertensión y preeclampsia durante la gestación⁵.

Hay poca información de los efectos teratogénicos del metamizol magnésico.

No se aconsejan los ergotamínicos ya que, aunque no se ha demostrado evidencia de teratogenicidad, pueden provocar vasoconstricción potente, y afectar la circulación materno-fetal. De los triptanos no se dispone de suficiente experiencia, por lo que no se recomiendan. En el caso de formas graves de migraña se tiene que considerar hacer una profilaxis con un bloqueante beta, como el propranolol⁴.

Insomnio, ansiedad y depresión

El insomnio puede ser una situación normal en el embarazo, pero en ocasiones puede ser un síntoma de ansiedad y depresión, y la necesidad de tratamiento se tiene que evaluar cuidadosamente.

Las benzodiazepinas se han utilizado ampliamente, pero se les han atribuido efectos teratogénos, especialmente el diazepam administrado durante el primer y el segundo trimestre, en forma de labio leporino y otros defectos del paladar, hernia inguinal y alteraciones cardiovasculares. La administración regular de benzodiazepinas en el tercer trimestre puede provocar un síndrome de abstinencia neonatal, depresión, somnolencia y atonía en el recién nacido.

Se ha propuesto utilizar benzodiazepinas de acción corta para tratar el insomnio (oxazepam, temazepam), como alternativas más seguras.

Se desconocen los efectos de los hipnóticos como zopiclona o zolpidem sobre el feto y por ésto se contraindica su uso en embarazadas.

La depresión es la enfermedad psiquiátrica más frecuente durante el embarazo y el puerperio. Muchos episodios se tratan favorablemente con psicoterapia, pero cuando los síntomas son tan graves que pueden comprometer el bienestar de la madre y la salud del feto, se tiene que instaurar un tratamiento.

Los antidepresivos tricíclicos son fármacos muy utilizados para tratar la depresión durante el embarazo por su seguridad y experiencia clínica. Se les ha atribuido efectos teratogénos que no se han podido comprobar en estudios epidemiológicos posteriores. Un metaanálisis que incluyó 414 casos

de exposición a antidepresivos tricíclicos durante el primer trimestre del embarazo no encontró ninguna asociación con incremento de malformaciones congénitas. Sí que se pueden manifestar síntomas de abstinencia cuando el feto ha estado expuesto, especialmente al final de la gestación. **Amitriptilina e imipramina han sido los tricíclicos más utilizados durante el embarazo.**

En relación con los **inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS)**, los datos que se disponen no han mostrado efectos teratógenos graves ni en animales ni en humanos, de manera que **se pueden considerar una alternativa a los tricíclicos para el tratamiento en embarazadas con tendencias suicidas**⁵. A pesar de esto, hay que tener en cuenta que los ISRS se han asociado con síndrome de retirada en el recién nacido, caracterizado por convulsiones, irritabilidad, llanto anormal y temblor. En un estudio sobre las 93 notificaciones de sospechas de síndrome de retirada en el recién nacido recogidas en la base de datos de la OMS, 64 estaban asociadas a paroxetina, 14 con fluoxetina, 9 con sertralina y 7 con citalopram. Teniendo en cuenta las limitaciones del sistema de notificación espontánea de reacciones adversas, los resultados sugieren que los síntomas de retirada pueden ser un problema más grande con paroxetina que con el resto de ISRS. Estos datos hacen que los autores recomienden no utilizar paroxetina durante el embarazo y, en caso que sea necesario, hacerlo a la dosis efectiva más baja¹⁷.

Se aconseja no utilizar IMAO, ya que han demostrado ser teratógenos.

En líneas generales no está indicado el uso rutinario de hipnóticos, ansiolíticos o antidepresivos, pero si es absolutamente necesario se tienen que utilizar aquellos de los que se tenga más experiencia, a las dosis terapéuticas más bajas y durante el menor tiempo posible⁵.

Infección del tracto urinario

La infección de orina es la más frecuente durante la gestación. La bacteriuria asintomática se presenta en aproximadamente el 6% de las mujeres gestantes, y más del 30% de estas pueden acabar desarrollando una infección urinaria asintomática, el 40% de éstas evolucionan a pielonefritis, con consecuencias adversas fetales y maternas.

Hay evidencia sobre la eficacia del tratamiento antibiótico de la bacteriuria asintomática de la embarazada para reducir el riesgo de pielonefritis (OR=0,25; IC del 95%, 0,19-0,32) y parece ser que la utilización de dosis únicas es menos efectiva que las pautas de 4-7 días⁴.

Las penicilinas y cefalosporinas presentan un buen margen de seguridad tanto para la madre como para el feto. Se consideran de uso relativamente seguro los macrólidos (eritromicina, roxitromicina) y los lincosámidos (clindamicina y lincomicina). Todos ellos tienen categoría B de la FDA.

Enfermedades crónicas

Asma

Se estima que un 7% de mujeres embarazadas experimentan asma¹⁸. Los síntomas de broncoespasmo son peores entre las semanas 29 y 36, a causa de la irritación esofágica por reflujo gastroesofágico. Usualmente los síntomas mejoran al final de la gestación a medida que el feto va bajando. El asma no controlada comporta un aumento del riesgo de hipertensión arterial gestacional, preeclampsia, hiperémesis gravídica, hemorragia vaginal o parto inducido o complicado. Además, puede reducir el oxígeno en la sangre fetal y el riesgo de hipoxia fetal es superior al riesgo de exposición a la medicación.^{4,18}

La medicación de preferencia en el asma es con agonistas beta-2 (terbutalina y salbutamol), corticoides inhalados (de elección beclometasona), cromoglicato, bromuro de ipratropio (en asma agudo que no responde a agonistas beta-2) y, si hace falta, corticoides orales. El uso de teofilinas está en desuso y requiere una monitorización adecuada¹⁹.

La mayor parte de los corticoides están clasificados como categoría C de la FDA, basándose en los datos obtenidos en dosificaciones orales o parenterales, y la extrapolación a los corticoides inhalados en humanos es cuestionable ya que se absorben poco.

No hay datos sobre la seguridad en el uso de montelukast, zafirlukast y nedocromilo. Parece que sólo estarían indicados en mujeres asmáticas que antes del embarazo sólo se controlaban adecuadamente con estos medicamentos¹⁹.

Hipertensión

El tratamiento de la HTA durante la gestación tiene como finalidad proteger la madre y el feto de los efectos perjudiciales de una HTA grave, de la preeclampsia y de la eclampsia. Aunque ninguno de los antihipertensivos utilizados habitualmente son teratógenos probados, sí que pueden comportar algún riesgo durante el embarazo, por lo que algunos autores recomiendan evitar su uso durante el primer trimestre, manteniendo la paciente con HTA moderada bajo control médico estricto. Los antihipertensivos reducen la tensión arterial, pero no protegen a la madre ni al feto de la preeclampsia ni de las crisis resultantes.

La metildopa (simpaticolítico de acción central) se considera el medicamento de elección para tratar la HTA moderada durante el embarazo, y no se ha detectado teratogenia por su administración.

Los bloqueantes beta adrenérgicos se consideran los fármacos de segunda elección (especialmente atenolol y metoprolol) para tratar la HTA crónica moderada durante la gestación. Utilizados en las primeras fases del embarazo, pueden provocar retraso en el crecimiento fetal (se ha observado con atenolol y se asume para el resto del grupo), por lo que algunos autores recomiendan que se administren sólo durante el tercer trimestre. **Siempre que sea posible, se recomienda interrumpir la administración de betabloqueantes unos días antes del parto**, para reducir la incidencia de bradicardia fetal y los posibles efectos adversos sobre la contracción uterina debido al bloqueo adrenérgico beta 2.

Se ha descrito que el labetalol (bloqueante alfa y beta adrenérgico) ofrece ventajas teóricas sobre los agentes betabloqueantes en el tratamiento de la HTA preeclámpsica, ya que al tener también actividad alfa-bloqueante produce vasodilatación placentaria; sin embargo, en la práctica, no se ha puesto en evidencia esta superioridad.

Todos los bloqueantes beta adrenérgicos, igual que la metildopa, reducen el riesgo de desarrollo de una HTA grave, pero no de la aparición de preeclampsia.

En relación con los bloqueantes de los canales del calcio, durante el tercer trimestre pueden inhibir o retardar el parto, al reducir las contracciones uterinas. Como norma general se desaconseja utilizarlos rutinariamente.

Los diuréticos no han demostrado claramente ser beneficiosos ni disminuir la mortalidad perinatal por lo que, en general, también están contraindicados, tanto en la prevención como en el tratamiento de la HTA en el embarazo, especialmente en casos de preeclampsia y de retraso del crecimiento intrauterino. Su uso agrava la disminución del volumen plasmático, lo que puede comprometer aún más la ya reducida perfusión útero-placentaria. Según algunos autores, sólo estaría indicado para tratar la hipertensión en los que se asocia una insuficiencia ventricular izquierda o un edema pulmonar; y además pueden ser útiles instaurados antes del embarazo como tratamiento complementario de una HTA crónica. Los diuréticos tiazídicos pueden ocasionar alteraciones electrolíticas en el feto. Se han notificado casos de trombocitopenia. La espirolactona tampoco se tiene que utilizar

ya que puede producir feminización del feto masculino.

La hidralazina (vasodilatador directo) por vía parenteral ha sido el medicamento más utilizado en el tratamiento de las crisis hipertensivas graves y la preeclampsia, sin que se hayan detectado efectos teratógenos, aunque **no se tendría que utilizar antes del tercer trimestre**. Su uso durante el embarazo presenta dos inconvenientes: en primer lugar sus efectos adversos se pueden confundir con una eclampsia inminente; y, en segundo lugar, puede acumularse causando hipotensión⁵.

Los inhibidores del enzima convertidor de la angiotensina (IECA) (captoprilo, enalaprilo) están totalmente contraindicados durante el embarazo, ya que pueden causar graves daños renales sobre el feto (oligohidramnios, anuria neonatal y muerte fetal por insuficiencia renal), deformaciones craneofaciales, retraso de crecimiento intrauterino, hipotensión neonatal grave e hipoplasia pulmonar. También están contraindicados los antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARA II).

Para la prevención de la eclampsia, la evidencia disponible concluye que⁴:

- Dosis bajas de aspirina (50-75 mg) pueden producir beneficios de pequeños a moderados.
- Suplementos de calcio (1 g diario) pueden reducir el riesgo de eclampsia en un 32% sobretodo en mujeres de alto riesgo y con una ingesta de calcio baja. Hay que destacar que el ensayo de tamaño más grande no demostró beneficio.

Diabetes mellitus

La incidencia estimada de diabetes es de un 0,5-4 % de todos los embarazos. La gestación dificulta el control de los niveles de glucosa en sangre, que una gestante sana compensa segregando más cantidad de insulina. Sin embargo, la diabetes no tratada durante el embarazo comporta riesgos, tanto para la madre como para el recién nacido. Las gestantes diabéticas tienen un índice de mortalidad 20 veces superior a la media general, más riesgo de aborto, más riesgo en el parto si hay macrosomía (tamaño corporal exagerado), mayor frecuencia de infecciones urinarias y más riesgo de sufrir preeclampsia y cetoacidosis.

La mortalidad perinatal de madres diabéticas tratadas correctamente es comparable a la de la población general, mientras que si el control durante la gestación no ha sido adecuado puede llegar a ser de un 30 a un 40% superior a la del embarazo normal.

Durante el embarazo sólo está indicado el uso de insulina.

Los antidiabéticos orales (tanto biguanidas como sulfonilureas) han demostrado ser teratógenos en animales, y además pueden afectar la embriogénesis ya que se administran de forma crónica⁵.

La utilización de los nuevos productos como acarbosa, repaglinida, nateglinida, rosiglitazona o pioglitazona, no se recomienda ya que no hay experiencia suficiente⁴.

Conclusiones

Prácticamente todos los medicamentos pueden dañar el feto en cualquier momento del

embarazo, pero el periodo más crítico es el de la embriogénesis. El efecto teratogénico depende, además, de múltiples factores como la capacidad intrínseca del medicamento, la dosis y la duración del tratamiento.

La mayor parte de los trastornos habituales del embarazo se pueden tratar de forma segura si las medidas higiénico-dietéticas no dan resultado.

En el caso de enfermedades crónicas, hay que evaluar muy cuidadosamente el riesgo de no tratar, ya que puede ser superior al posible efecto teratogénico de los medicamentos.

Una información cuidadosa puede evitar la interrupción de embarazos que, quizás no han sido planificados, pero que pueden ser deseados.

Tabla 3: Uso de medicamentos en trastornos habituales durante el embarazo

Situación	Medicamentos	Observaciones
Nauseas y vómitos	1. Medidas higiénico-dietéticas 2. Meclozina. Dimenhidrinato 3. Doxilamina+piridoxina 4. Prometazina 5. Tietilperazina 6. Metoclopramida	2. Evitar al final del embarazo 6. Riesgo reacciones extrapiramidales
Pirosis	1. Medidas higiénico-dietéticas 2. Antiácidos (sales de ácido algínico, de aluminio, magnesio) 3. Anti H2 (cimetidina, ranitidina) 4. Sucralfato 5. Omeprazol	2. Posible efecto de rebote
Estreñimiento	1. Medidas higiénico-dietéticas 2. Laxantes formadores de bolo 3. Laxantes estimulantes	3. Supervisión médica estricta
Hemorroides	1. Medidas higiénico-dietéticas 2. Antihemorroidales tópicos 3. Protectores locales (calamina, óxido de zinc) 4. Anestésicos locales 5. Corticosteroides tópicos	4. Podemos enmascarar síntomas 5. El mínimo tiempo posible
Edema y calambres	Rutósidos	
Tos y resfriado	Paracetamol Descongestionantes nasales tópicos	
Dolor y fiebre	Paracetamol	
Insomnio	Benzodiazepinas de acción corta (oxazepam, temazepam)	
Depresión	1. Psicoterapia 2. Amitriptilina, imipramina 3. ISRS	Utilizar las dosis más bajas y durante el menor tiempo posible. Síndrome de retirada en el recién nacido
Infección tracto urinario	Penicilinas, cefalosporinas, macrólidos	

Bibliografia

- ¹ Koren G, Pastuszak A, Ito S. Drugs in Pregnancy. N Engl J Med 1998;16:1128-37
- ² Egen-Lappe V, Hasford J. Drug prescription in pregnancy: analysis of a large statutory sickness fund population. Eur J Clin Pharmacol. 2004; 60:659-66.
- ³ Cardo, E. Atención farmacéutica a mujeres embarazadas (I). Medicación y teratogenicidad. Offarm Vol 21 núm 8 septiembre 2002: 112-120.
- ⁴ Madridejos R, Tomás R. Medicamentos y embarazo. Formación Médica Continuada 2004;11:651-61.
- ⁵ CADIME. Medicamentos y embarazo. Monografía núm 8. Boletín Terapéutico Andaluz. 1995. Escuela Andaluza de Salud Pública.
- ⁶ Anónimo. Teratogénesis. Boletín Informativo de Farmacovigilancia, núm 15. Centro de Farmacovigilancia de Navarra.
- ⁷ Kennedy D, Uhl K, Kweder S. Pregnancy exposure registries. Drug Safety 2004; 27(4):215-28.
- ⁸ US Food and Drug Administration. Office of Women's Health. List of pregnancy registries (en línea). Disponible en: <http://www.fda.gov/cder/guidance/3626fnl.pdf>.
- ⁹ US Food and Drug Administration. Office of Women's Health. List of pregnancy registries (en línea). Disponible en: <http://www.fda.gov/womens/registries/registries.html>.
- ¹⁰ Dirección General de Salud Pública, Ministerio de Sanidad y Consumo. Recomendaciones sobre suplementación con ácido fólico para la prevención de defectos del tubo neural. Inf Ter Sist Nac Salud 2001, vol 25:66-67
- ¹¹ Cardo E. Atención farmacéutica a mujeres embarazadas (II). Patologías, síntomas y seguimiento. Offarm 2002. 21:96-102
- ¹² Jewell D, Young. Intervenciones para las náuseas y los vómitos en la fase temprana del embarazo. En: La Cochrane Library plus en español. Oxford; Update Software
- ¹³ Diav-Citrin O, Arnon J, Schechtman S, et al. The safety of proton pump inhibitors in pregnancy: a multicentre prospective controlled study. Aliment Pharmacol Ther 2005; 21: 269-275.
- ¹⁴ Jewell DJ, Young G. Interventions for treating constipation in pregnancy (Cochrane Review). En: The Cochrane Library, Issue 4, 2004. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.
- ¹⁵ Young GL, Jewell D. Interventions for varicosities and leg oedema in pregnancy (Cochrane Review). En: The Cochrane Library, Issue 4, 2004. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd
- ¹⁶ Young GL, Jewell D. Intervenciones para los calambres en las piernas en el embarazo. En: La Cochrane Library plus en español. Oxford: Update Software.
- ¹⁷ Sanz EJ, De-las-Cuevas C, Kiuru A, Bate A, Edwards R. Selective serotonin reuptake inhibitors in pregnant women and neonatal withdrawal syndrome: a database analysis. Lancet 2005;365:482-487
- ¹⁸ American College of Asthma, Allergy and Immunology. Managing asthma and allergies during pregnancy. Disponible en: <http://allergy.mcg.edu/Advice/pregnasth.html>. Accedido en 15-3-2005
- ¹⁹ Grupo de Respiratorio de la SAMFyC. En: Guía de práctica clínica de asma. Disponible en: http://www.cica.es/aliens/samfyc-gr/guia_asma/guia_emb.htm. Accedido en 21/3/2005

Fecha de redacción: **marzo 2005**

En el próximo número: **Uso de las estatinas en prevención primaria.**

Butlletí d'informació terapèutica del Departament de Salut de la Generalitat de Catalunya.

Director Rafael Manzanera i López. **Subdirector** Joan Serra i Manetas. **Coordinadora general**: Neus Rams i Pla.

Coordinador editorial: Xavier Bonafont i Pujol

Comitè científic Rafael Albertí, Joan Altimiras, Xavier Bonafont, Fina Camós, Arantxa Catalán, Joan Costa, Eduard Diogène, Begoña Eguileor, M^a José Gaspar, Antoni Gilabert, Julio González, Carles Llor, Rosa Madridejos, M^a Antònia Mangues, Eduard Mariño, Rosa Monteserin, Neus Rams, Emília Sánchez, Joan Serra.

Avaluació fàrmaco-econòmica Lourdes Girona i Brumós

Secretària tècnica Adela Perisé i Piquer

CedimCat, Coordinador Josep Moner i Junyent

Composició i impressió Ampans - Dip. Legal B. 16.177-87

ISSN 0213-7801

El Butlletí d'Informació Terapèutica és membre de la INTERNATIONAL SOCIETY OF DRUG BULLETINS

Per a la reproducció total o parcial d'aquesta publicació, cal fer-ne la sol·licitud a la **Secretaria Tècnica de la Comissió d'Informació Terapèutica, Subdirecció General de Farmàcia i Productes Sanitaris**, Gran Via de les Corts Catalanes, 587, 08007 Barcelona.

Es poden consultar tots els números publicats des de l'any 1999 a:

<http://www.gencat.net/salut/depsan/units/sanitat/html/ca/publicacions/spbit.htm>