



MEDICAMENTOS Y EMBARAZO (1)

Neus Rams i Pla

Servei de Planificació Farmacèutica
Departament de Salut

Resumen

El número de mujeres que toman medicamentos durante el embarazo no se sabe exactamente, pero hay estudios donde se han encontrado tasas muy elevadas. Además, la exposición a fármacos a menudo es involuntaria, ya que aproximadamente la mitad de los embarazos no han sido planificados.

Los nacidos vivos que presentan anomalías estructurales mayores son entre un 2% y un 4%, y la exposición a medicamentos explica sólo entre un 2 y un 5% de los casos.

La administración de medicamentos a una mujer embarazada se tiene que valorar muy cuidadosamente. Sin embargo, hay poca información sobre los efectos específicos de los medicamentos durante el embarazo. En algunos casos, esta falta de información hace que se valore el riesgo y, como consecuencia, la mujer tenga que tomar la decisión de interrumpir un embarazo, deseado o no, en un periodo de tiempo muy corto.

Muchas mujeres experimentan diferentes trastornos durante el embarazo. Mientras algunos de estos trastornos se pueden aliviar con medidas higiénicas y dietéticas, en ocasiones se tiene que instaurar un tratamiento farmacológico. Por otro lado, el riesgo de no tratar determinadas patologías maternas puede superar el riesgo de exposición a los tratamientos.

Palabras clave: Medicamentos, embarazo, teratogénesis

Introducción

Durante mucho tiempo se había pensado que la placenta era una barrera natural que protegía el feto incluso de los efectos de los medicamentos, pero a causa del desastre de la talidomida se empezó a

percibir que cualquier medicamento puede ser teratógeno.¹

El número de mujeres que toman medicamentos durante el embarazo no se conoce exactamente. En un estudio sobre las prescripciones realizadas en Alemania durante un año, se encontró que el 96,4% de las mujeres recibieron al menos un medicamento durante el embarazo, habiéndose prescrito una media de 7 medicamentos, siendo el magnesio y el hierro los que se habían prescrito con más frecuencia². Además, la exposición a fármacos a menudo es involuntaria, ya que aproximadamente la mitad de los embarazos no han sido planificados.

La administración de medicamentos a una mujer embarazada se tiene que evaluar muy cuidadosamente. Se tiene que considerar tanto la capacidad teratogénica intrínseca del medicamento, como la fase del embarazo en que se utiliza, la dosis, la duración del tratamiento y el riesgo de no tratar determinadas patologías maternas como, por ejemplo, epilepsia, hipertensión, cardiopatías, alergias, asma, diabetes o cáncer.³

Sin embargo, hay poca información sobre los efectos específicos de los medicamentos durante el embarazo. Los ensayos clínicos no incluían mujeres embarazadas por motivos éticos, de manera que la evaluación de la relación beneficio/riesgo está envuelta de incertidumbre.⁴

En algunos casos, esta falta de información hace que se valore el riesgo y, como consecuencia, la mujer tenga que tomar la decisión de interrumpir un embarazo, deseado o no, en un periodo de tiempo muy corto.

Teratogénesis

Las alteraciones teratogénicas se pueden clasificar en mayores (focomegalia) o menores (retraso en el desarrollo del comportamiento).⁵ El efecto producido por un agente teratógeno depende del estadio de desarrollo en el que el feto se ve expuesto.

En el periodo comprendido **entre la concepción**

y la implantación se produce un efecto de “todo o nada”, de manera que el resultado puede ser la muerte del embrión o bien la supervivencia sin daño. En este estadio el embrión no está diferenciado y puede recuperarse, mediante la multiplicación de las células que aún son totipotenciales, sustituyendo aquellas que se pudieran haber perdido.

El periodo embrionario, **desde el día 18 al 54-60 después de la concepción**, es el periodo donde tienen lugar los pasos básicos de la embriogénesis. En este periodo hay la máxima sensibilidad a la teratogenicidad ya que además de que hay muchos tejidos en rápida diferenciación el daño que se les produce es irreparable. La exposición a los agentes teratogénicos en este estadio tiene muchas probabilidades de causar anomalías estructurales. **La fase fetal, desde el final del estadio embrionario hasta el final de la gestación**, es el periodo donde tiene lugar el crecimiento y la maduración funcional de los órganos y sistemas ya formados. La exposición fetal a los teratógenos en este periodo puede afectar al crecimiento fetal (p.ej. retraso en el crecimiento intrauterino), el tamaño de algún órgano específico, o la función del órgano, pero no es tan probable que se produzcan anomalías estructurales mayores.

Hay que tener en cuenta que durante la gestación se producen cambios fisiológicos (ver tabla 1) (aumento del volumen plasmático, incremento del aclaramiento renal, cambios en el metabolismo hepático, etc.) y aparecen nuevos compartimentos (placenta y órganos fetales). Estos cambios pueden afectar los parámetros farmacocinéticos y farmacodinámicos de los medicamentos, modificando la eficacia y la toxicidad tanto para la madre como para el feto.^{5,6}

Los medicamentos pueden dañar el feto en cualquier momento del embarazo, ya que la barrera placentaria es una barrera relativa, de manera que cualquier medicamento (de tamaño molecular inferior a 1.000 dalton) que esté presente en concentración suficiente en la sangre de la madre la puede atravesar.

Cada teratógeno actúa sobre un aspecto particular del metabolismo celular. Así, cada fármaco específico producirá un modelo o patrón específico de malformaciones, que pueden ser muy diferentes de otro fármaco, aunque actúen los dos en el mismo periodo embrionario y sobre el mismo sistema. Los mecanismos más frecuentemente nombrados por los que los medicamentos producen las malformaciones hacen referencia a mutagénesis, cambios cromosómicos, muerte celular y muerte del organismo.⁶

Los nacidos vivos que presentan anomalías estructurales mayores son entre un 2 y un 4%, pero esta cifra puede alcanzar el 8-10% si la vigilancia se extiende hasta los 5 años, ya que los teratógenos funcionales se pueden manifestar de forma más tardía. En relación con las causas de malformaciones congénitas, la exposición a medicamentos explica sólo entre un 2 y un 5% de los casos.⁶

En Catalunya, en el año 2002 hubo 84.494 embarazos. En este periodo se diagnosticaron 3.036 anomalías congénitas, lo que supuso una prevalencia de un 3,6% de defectos congénitos, de acuerdo con los datos del Registro de salud materno-infantil de Catalunya. De estos 3.036 casos. 2.604 son nacidos vivos, 408 corresponden a interrupciones voluntarias del embarazo, y 24 son muertos en el periodo perinatal, pero no se dispone de datos cuantitativos de los casos ocasionados por medicamentos.

Estudios para establecer el riesgo de los medicamentos en el embarazo

Estudios de teratogenicidad

En la solicitud de autorización de todos los nuevos medicamentos se incluyen datos de estudios de teratogenicidad en animales. A pesar de que la mayor parte de riesgo de teratogenicidad ha sido predicha a partir de los estudios en animales, hay problemas para extrapolar estos datos a los humanos. Los animales tienen un “reloj gestacional” diferente al de los humanos, hay variabilidad entre especies por lo que se refiere a la susceptibilidad a los teratógenos y no hay animales metabólicamente y fisiológicamente idénticos a los humanos. A pesar de esto, los estudios en animales son importantes ya que, en algunos casos, han dado luz sobre los mecanismos de la teratogenicidad, y porque cuando un agente causa patrones similares de anomalías en diferentes especies, se puede sospechar que también los puede producir en humanos.

Por razones éticas obvias no se hacen estudios de teratogenicidad durante la embriogénesis en humanos. Por tanto, los estudios que hay son de naturaleza retrospectiva (notificaciones de casos, series de casos, y estudios de casos y controles), o bien estudios de cohortes prospectivos en los que se estudia el resultado de la exposición materna en comparación a un grupo control. Los estudios retrospectivos de casos y controles son los menos costosos y los más fáciles de completar, pero tienen otros inconvenientes como por ejemplo la falta de datos en la historia clínica o el sesgo de memoria.

Registros de exposición

Los datos de los estudios de toxicología reproductiva, que actúan como cribaje de la teratogenicidad potencial para los humanos, son usualmente la única fuente disponible de información para los medicamentos comercializados recientemente. Pero para el clínico es muy difícil hacer una extrapolación de estos datos en la práctica diaria. A pesar de esta falta de información las mujeres embarazadas siguen estando expuestas a los medicamentos, ya sea por prescripción o bien de forma inadvertida (sobretudo

al inicio de los embarazos que no han sido planificados). Así pues, resulta muy importante la vigilancia postautorización del uso de los medicamentos en el embarazo, para poder detectar la existencia o no de riesgos.⁷

Esta vigilancia se hace a través de los registros de exposición, haciendo un seguimiento de las mujeres que toman un determinado fármaco hasta el final del embarazo, lo que permite a los investigadores utilizar los resultados para evaluar los riesgos.

El establecimiento de este tipo de registros requiere un conocimiento muy específico y una metodología muy cuidadosa para poder extraer datos fiables. La Food and Drug Administration (FDA) puede requerir a los laboratorios establecer y mantener registros de este tipo y ha publicado unas directrices dirigidas a la industria farmacéutica, para su desarrollo.⁸

En Norteamérica hay un mínimo de 22 registros diferentes, establecidos para recoger los datos sobre los efectos de medicamentos individuales o de grupos terapéuticos en mujeres embarazadas⁹. Por lo que se refiere a los registros que son gestionados por organizaciones privadas, se pueden destacar los siguientes:

Motherisk Program: antipsicóticos

Inveresk: antirretrovirales

Organization of Teratology Services (OTIS): antiasmáticos, y medicamentos para la artritis reumatoide

National Transplantation Pregnancy Registry (NTPR): inmunosupresores

En Europa, el EUROCAT (European Concerted Action on Congenital Anomalies and Twins) se estableció en el año 1979, y actualmente gestiona 39 registros en 19 países. Está subvencionado por el Programa de Salud Pública de la Unión Europea y el Registro Central se encuentra en la Universidad del Ulster, en Irlanda del Norte, en colaboración con la London School of Hygiene and Tropical Medicine and Trinity College de Dublín. (<http://www.eurocat.ulster.ac.uk>)

Clasificación del riesgo

El sistema más conocido de clasificación de riesgo fetal fue desarrollado por la FDA en el año 1979 (tabla 2). Desde 1975, la FDA exige que se incluya en el etiquetaje de los medicamentos la indicación de la capacidad teratogénica.

Estas categorías inicialmente parecieron lógicas, pero en la práctica no son muy útiles para aconsejar a las pacientes de manera individual. Por un lado, los fabricantes pueden tener motivos legales, más que científicos, para hacer las designaciones. Además, las letras indican una gradación de riesgo que no necesariamente existe. Generalmente se asume que los clasificados como X tienen más

riesgo para el embarazo mientras que los clasificados como A son los que tienen menos riesgo. Pero la X refleja una evaluación de la relación beneficio/riesgo. Por ejemplo, los contraceptivos orales están clasificados como X, aunque no hay datos que demuestren un riesgo teratogénico con su uso, sólo porque no hay ningún motivo para utilizarlos en el embarazo. Por otro lado, un medicamento puede tener la clasificación C porque hay un nivel medio de riesgo detectado en estudios con animales.

En el año 1994 la Teratology Society estableció que las clasificaciones de la FDA son inapropiadas para servir de guía terapéutica para los clínicos, y recomendó que el sistema se sustituyese por otro.

Desde 1997, la FDA está desarrollando una nueva regulación que cambiará las categorías de letras para descripciones más detalladas, que incluyen información sobre fertilidad, embarazo y lactancia.

Otros países como Suecia, Australia, Holanda, Suiza y Dinamarca, tienen sistemas de clasificación diferentes, pero también están basados en una jerarquía de riesgo fetal estimado.¹

Medicamentos que se pueden administrar durante el embarazo

Muchas mujeres experimentan diferentes trastornos durante el embarazo. Mientras algunos de estos trastornos se pueden aliviar con medidas higiénicas y dietéticas, en ocasiones hay que instaurar un tratamiento farmacológico.

Utilización de suplementos

Hierro

Se tiene la costumbre de prescribir suplementos de hierro a todas las embarazadas. Si bien es cierto que estos suplementos no son necesarios en pacientes nutridas adecuadamente, no hay evidencia que sean perjudiciales ni para la madre ni para el feto. **Hay que evitar administrarlos durante el primer trimestre del embarazo, porque no se conoce su seguridad en este periodo.**

Hay muchos preparados de hierro disponibles, entre los que el sulfato ferroso se considera el de elección por su eficacia y bajo coste, pero se puede elegir otro producto por su perfil de efectos adversos. Las diversas sales de hierro difieren por su contenido en hierro elemental, por ésto las recomendaciones de la OMS se expresan en términos de hierro elemental (30-120 mg/día).

Los suplementos de hierro pueden provocar pirois, náuseas, estreñimiento o diarrea. Ocasionalmente, puede aparecer macrocitosis, aunque la causa más probable de que aparezca es una deficiencia de folato no diagnosticada.

Ácido fólico

Los defectos del tubo neural pueden afectar al 0,15% de los embarazos. Hay evidencia que demuestra que el consumo de ácido fólico antes de la concepción y hasta 12 semanas de embarazo reduce la prevalencia de defectos del tubo neural. Una revisión sistemática que recoge ensayos clínicos en más de 60.000 mujeres embarazadas demostró una reducción del riesgo (RR=0,28; IC del 95%, 0,13-0,58) tanto en mujeres que habían tenido previamente un niño con defectos del tubo neural como en las que no. No hubo diferencias en relación con los abortos, los embarazos ectópicos o los múltiples.⁴

La recomendación oficial más reciente del Ministerio de Sanidad y Consumo sobre la conveniencia de tomar suplementos de ácido fólico para prevenir el riesgo de defectos del tubo neural se publicó en el año 2001¹⁰. Según estas recomendaciones **todas las mujeres que estén considerando un embarazo y no tengan historia familiar de defectos del tubo neural tendrían que tomar 0,4 mg al día de ácido fólico al menos desde un mes antes de la concepción y durante el primer trimestre del embarazo. Las mujeres que hayan tenido un hijo afectado por un defecto del tubo neural tendrían que tomar una dosis de 4 mg al día al menos desde un mes antes de la concepción y durante el primer trimestre del embarazo.**

Vitaminas

Si bien es cierto que la gestación incrementa el metabolismo y los requerimientos de vitaminas y minerales son grandes, **parece ser que una dieta equilibrada puede suplir estas necesidades.**

Los suplementos de vitamina A sólo son beneficiosos en áreas en que hay deficiencias de esta vitamina. Valores elevados (10.000-25.000 U) de vitamina A durante el embarazo pueden ser teratógenos⁴.

No hay ninguna evidencia que demuestre la efectividad de la administración de suplementos de vitamina D durante el embarazo. La exposición diaria a la luz del sol aporta los requerimientos necesarios en los países desarrollados⁴.

Algunas autoridades sanitarias de los EEUU sugieren que algunos grupos de mujeres de alto riesgo pueden beneficiarse de los suplementos polivitamínicos con minerales durante el embarazo: adolescentes, vegetarianas estrictas, consumidoras de sustancias de abuso y en casos de embarazos múltiples⁵.

Trastornos habituales durante el embarazo

Nauseas y vómitos

Los trastornos gastrointestinales son los más frecuentes durante el embarazo normal, siendo las náuseas y los vómitos los síntomas más comunes. Suelen iniciarse a las 8 semanas de gestación, llegando a la máxima gravedad en el tercer mes y desapareciendo hacia el cuarto mes. Aunque son autolimitados y exentos de riesgo para la madre y el feto, en casos graves puede ser necesario instaurar un tratamiento con antieméticos. La hiperémesis gravídica es la variante más grave de las náuseas y los vómitos gestacionales. Su frecuencia es mucho menor pero si no se trata adecuadamente puede provocar pérdidas considerables de peso y deshidratación, retraso del crecimiento intrauterino y/o parto prematuro. A menudo requiere hospitalización para rehidratar y reponer la pérdida de electrolitos⁵.

Las recomendaciones previas al tratamiento farmacológico consisten en hacer comidas frecuentes (cada 2 horas) y poco abundantes, para no sobrecargar el estómago. La dieta ha de ser rica en glúcidos y pobre en grasas. Si las náuseas aparecen sólo por la mañana, se aconseja permanecer unos minutos incorporada en la cama antes de levantarse¹¹.

En general, los antieméticos de primera elección durante la gestación tienen categoría B de la FDA, y han sido muy utilizados durante años. Aunque a veces se les ha atribuido efectos teratogénicos, estudios posteriores han demostrado que las diferencias en la incidencia de las posibles malformaciones no eran estadísticamente significativas, pero pueden producir un aumento de la somnolencia.

Los antihistamínicos reducen la frecuencia de las náuseas y vómitos (odds ratio=0,17, IC 95%, 0,13-0,21)¹². **Entre los fármacos más seguros podemos nombrar la meclozina, antihistamínico piperazínico que ha sido ampliamente utilizado durante la gestación** y que aparentemente no ha demostrado ser teratógeno en humanos, a pesar de que en un principio se le atribuyeron efectos teratogénicos (labio y paladar hundidos). **El dimenhidrinato (derivado de la difenhidramina) parece una alternativa bastante segura**, aunque no se tiene que utilizar al final de la gestación ya que puede provocar un efecto oxitócico y originar hiperestimulación fetal (bradicardia) y posible rotura uterina.

La doxilamina en asociación con piridoxina se considera una alternativa relativamente segura durante la gestación, y algunos autores proponen la doxilamina como antiemético de elección⁵. En algunos estudios se ha observado una asociación débil entre este medicamento y anomalías fetales, aunque no se ha establecido una relación causal⁴.

Los antihistamínicos con estructura fenotiazínica, están clasificados como C. Entre ellos, la

prometazina se considera la más segura. La proclorperazina, y también la tietilperazina, suelen reservarse para casos resistentes a la prometazina, ya que se tiene que dilucidar su posible relación con alteraciones cardiovasculares⁵.

Hay poca evidencia de la utilidad de piridoxina (vitamina B6), pero parece ser que reduce la gravedad de las náuseas y los vómitos¹². Hay dudas sobre la seguridad de la piridoxina a dosis altas durante el embarazo, por lo que no se recomienda superar los 10 mg/día.

La metoclopramida es la última alternativa de tratamiento, por su riesgo de provocar reacciones extrapiramidales en mujeres jóvenes⁵.

Pirosis

La mayor parte de las embarazadas sufren ardor epigástrico. Los síntomas suelen iniciarse entre el 1º y 2º trimestre y se agudizan entre el 2º y el 3º. No se ha asociado con efectos adversos en el embarazo, por lo que su tratamiento se orienta al control de los síntomas maternos.

Como primera medida **se recomienda excluir alimentos y hábitos que empeoren los síntomas** (grasas, chocolate, alcohol, café, té y tabaco), **hacer comidas ligeras y frecuentes y no comer 4 horas antes de ir a dormir, levantar la cabeza unos 10 ó 15 cm al estirarse en una superficie horizontal (cama o sofá) y evitar ciertos alimentos** (grasas, especias picantes, bebidas con gas, café, etc.).

En casos de sintomatología aguda hay evidencia sobre la eficacia de los antiácidos para calmar los síntomas de pirosis. Aunque hay pocos datos sobre su seguridad para el feto, no parece que le sean peligrosos. **Se recomienda el uso de antiácidos no absorbibles**¹¹. Se han detectado casos aislados de hipercalcemia y de hiper e hipomagnesemia, asociados al consumo crónico de antiácidos durante el embarazo, y también casos aislados de aumento de reflejos tendinosos en el feto y recién nacidos, por lo que se recomienda evitar un consumo excesivo y durante periodos largos.

Las sales del ácido algínico no se absorben; las sales de aluminio y de magnesio se absorben muy poco, por lo que también pueden utilizarse. En pacientes con tendencia al estreñimiento es preferible la administración de preparados con magnesio. Se desaconseja el uso de bicarbonato sódico por la posibilidad de producir alcalosis metabólica y retención de líquido tanto en la madre como en el feto. El sucralfato también es seguro ya que por su elevada solubilidad en ácidos fuertes se absorbe muy poco en el tracto gastrointestinal.

No se ha demostrado que los antihistamínicos H2 produzcan alteraciones fetales en humanos, pero la experiencia de uso es menor que con los antiácidos. De los antiH2 comercializados, la cimetidina es de la que se dispone de más información, ya que es la más antigua; sin embargo, **la ranitidina es el único antiH2 del que se ha evaluado la eficacia en un ensayo clínico controlado, en mujeres embarazadas que presentaban reflujo gastroesofágico**⁴.

En general los inhibidores de la bomba de protones se consideran menos seguros que los antiácidos y el sucralfato⁵. Sin embargo, los resultados de un estudio multicéntrico prospectivo y controlado del European Network of Teratology Information Services, que incluye 295 mujeres expuestas a omeprazol, y 53 a pantoprazol, comparadas con 868 controles, sugieren que los inhibidores de la bomba de protones no presentan un riesgo teratogénico mayor para los humanos. Si una mujer requiere un inhibidor de la bomba de protones, los autores recomiendan omeprazol ya que es del que se disponen de más experiencia¹³.

Estreñimiento

El estreñimiento es muy frecuente en las embarazadas, especialmente al final de la gestación, como consecuencia de la reducción de la motilidad gastrointestinal y el retraso del vaciado intestinal que provoca la presión del útero.

En primer lugar se tienen que recomendar medidas higiénico-dietéticas (alimentación rica en fibra, fruta fresca, verdura y líquidos abundantes).

Los formadores de bolo (Psyllium, Ispagula, Plantago, esterculia, salvado, metilcelulosa, agar-agar, etc.), **son los laxantes de primera elección** durante el embarazo, ya que prácticamente no se absorben, pero se tiene que advertir a la paciente que hay que ingerir agua en abundancia para evitar la obstrucción.

Si este abordaje no es suficiente, puede ser necesario administrar laxantes estimulantes (senósidos) para aliviar los síntomas¹⁴. Sin embargo se tienen que utilizar en periodos cortos y bajo estricta supervisión médica.

Tabla 1: Modificaciones fisiológicas de la mujer embarazada

Etapa farmacocinética	Modificación	Efecto
Absorción	Alargamiento del vaciado gástrico Aumento del pH gástrico Mayor producción de moco Disminución de la motilidad	Poco significativo Aumenta la reabsorción intestinal
Distribución hipervolemia	Aumento del volumen plasmático Disminución de la albúmina plasmática	Aumenta la tasa libre de medicamento (forma activa)
Metabolismo materno	Inducción enzimática (P450)	Se requieren dosis más elevadas de determinados medicamentos
Metabolismo placenta y feto	Capacidad metabolizadora de la placenta y del hígado fetal	Pueden producirse metabolitos tóxicos
Excreción	Incremento del flujo sanguíneo renal	Aumenta la excreción de medicamentos como digoxina o litio

Tabla 2: Clasificación del riesgo de teratogenia

A	Fármacos que en estudios controlados en gestantes no han mostrado riesgo para el feto Medicamentos considerados "seguros"
B ("Best")	Fármacos que en animales no han mostrado riesgo de malformaciones, pero no hay estudios controlados en mujeres gestantes. Fármacos que han mostrado un efecto teratogénico en animales, pero los estudios en mujeres embarazadas no han mostrado este efecto.
C ("Caution")	Fármacos que han demostrado que originan malformaciones en animales, pero no hay estudios en humanos. Fármacos de los que no hay estudios ni en animales ni en humanos. No se puede descartar el riesgo. Se tienen que restringir a situaciones donde no hay una alternativa más segura.
D ("Danger")	Fármacos de los que hay evidencia de riesgo fetal, pero que en determinadas enfermedades el beneficio de utilizarlos supera el riesgo.
X	Fármacos de los que se dispone de pruebas de riesgo fetal. El riesgo de utilizarlos supera el beneficio potencial. Totalmente contraindicados en el embarazo.

Fecha de redacción: **marzo 2005**

En el próximo número: **Medicamentos y embarazo (2)**

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 Altímiras, Xavier Bonafont, Fina Camós, Arantxa Catalán, Joan Costa, Eduard Diogène, Begoña Eguileor, M^a José Gaspar, Antoni Gilabert, Julio González, Carles Llor, Rosa Madrideojos, M^a Antònia Mangués, Eduard Mariño, Rosa Monteserín, Neus Rams, Emília Sánchez, Joan Serra.

Avaluació fàrmaco-econòmica Lourdes Girona i Brumós

Secretària tècnica Adela Perisé i Piquer

CedimCat. Coordinador Josep Monterde 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>