



MEDICAMENTS I EMBARÀS (2)

Neus Rams i Pla

Servei de Planificació Farmacèutica
Departament de Salut

Hemorroides

Aproximadament un terç de les embarassades té hemorroides, a causa de la compressió dels vasos majors en l'àrea anorectal durant la gestació.

El tractament inicial consisteix en mesures higiènico-dietètiques com banys de seient, dieta rica en fibra i aigua abundant. La prevenció i el tractament de l'estrenyiment amb laxants formadors de bolus sol millorar també les hemorroides.

Els agents antihemorroidals són un grup heterogeni de medicaments que solen incloure associacions de principis actius. Usualment s'administren per via tòpia o intrarrectal i estan disponibles com especialitats publicitàries.

Els antihemorroidals tòpics es consideren medicaments segurs, perquè només passen al torrent circulatori en petites quantitats, per absorció en l'àrea perianal, tot i que la major part no tenen assignada una categoria de la FDA, i si la tenen es refereix a la seva administració sistèmica. A més, és difícil conèixer el risc teratògen de principis actius associats.

Els protectors (calamina, oli de fetge de bacallà, glicerina en solució aquosa, oli mineral, òxid de zinc, etc.) formen una fina capa que evita la pèrdua d'aigua de l'estrat corni i prevenen la irritació i la picor de les femtes. Molts d'ells són excipients i es consideren segurs perquè gairebé no s'absorbeixen.

Els anestèsics locals alleugen temporalment els símptomes de les hemorroides. S'han d'utilitzar només si són estrictament necessaris i durant el menor temps possible, perquè el seu ús prolongat pot danyar la mucosa anal, poden passar al torrent circulatori, i

poden produir reaccions al·lèrgiques locals que poden emascarar les símptomes propis de les hemorroides.

Els corticosteroides tòpics poden absorbir-se i ocasionar dany fetal, especialment els més potents, per la qual cosa s'aconsella no utilitzar-los de forma continuada en l'embarassada^{4,5}.

Edema i rampes de les extremitats inferiors

L'edema de les cames ocasionat per insuficiència venosa no és perillós però pot ocasionar símptomes com dolor, sensació de pesadesa, rampes nocturnes i parestèsia. L'edema de les cames pot ser un símptoma de preeclàmpsia quan s'associa amb pressió arterial elevada o proteinúria. En una revisió de tres assaigs clínics que van incloure 115 dones, els rutòsids van millorar els símptomes d'insuficiència venosa en el final de l'embaràs (OR=0,30; IC del 95% 0,12-0,77); tanmateix no hi ha informació sobre la seva seguretat en l'embaràs¹⁵. D'altra banda, cal recordar que l'any 2002 l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris va revisar les dades d'eficàcia i seguretat dels flebotònics i va restringir el seu ús a l'alleujament a curt termini (2 a 3 mesos) de l'edema i els símptomes relacionats amb la insuficiència venosa crònica.

Les proves de que el calci redueix les rampes són dèbils. En una revisió d'assaigs clínics, els suplementes de magnesi en forma de lactat o de citrat van suggerir algun benefici (OR=0,23; IC del 95%: 0,05-0,60)¹⁶.

Tos i refredat

És molt freqüent que durant un embaràs es presentin episodis de tos i/o refredat, i que la pacient sol·liciti alguna medicació per alleujar els símptomes. La major part dels medicaments destinats a millorar els símptomes dels refredats contenen un simpaticomimètic descongestionant (fenilefrina o

fenilpropranolamina) i/o un antihistamínic (clorfeniramina), associats a un analgèsic (àcid acetilsalicílic o paracetamol) o d'altres substàncies com expectorants, mucolítics (bromhexina), etc.

No s'ha demostrat que aquests preparats siguin teratògens, però tampoc s'ha demostrat la seva seguretat.

En general es recomana no administrar associacions de medicaments en l'embaràs, prendre paracetamol per alleujar els símptomes i utilitzar preferentment preparats tòpics enlloc de sistèmics.

L'ús tòpic de descongestionants nasals produeix escassos efectes sistèmics, ja que la vasoconstricció local redueix l'absorció del medicament en el lloc de l'aplicació. Tanmateix no s'han d'utilitzar per períodes de més de 3 o 4 dies, ja que poden provocar rinitis medicamentosa com efecte de rebot⁵.

Dolor i febre

La major part de les molèsties i dolors que aparèixen durant l'embaràs no justifiquen instaurar un tractament medicamentós. Tanmateix hi ha situacions, com la migranya, la cefalea tensional o els dolors odontològics, que poden requerir tractament. Cal recordar que el potencial teratògen d'un medicament es relaciona amb la dosi i el temps d'exposició, per la qual cosa la utilització d'analgèsics, a dosis terapèutiques i durant períodes curts no representen un gran risc.

L'analgèsic i antipirètic d'elecció durant l'embaràs és el paracetamol. Hi ha una gran experiència d'utilització en gestants sense que s'hagin observat efectes teratògens. Tanmateix, el paracetamol no té propietats antiinflamatòries, ja que inhibeix la síntesi de prostaglandines preferentment a nivell del sistema nerviós central, mentre que l'àcid acetilsalicílic i d'altres antiinflamatoris inhibeixen la síntesi de prostaglandines en la mateixa proporció en totes les àrees corporals.

L'àcid acetilsalicílic ha estat molt utilitzat durant l'embaràs i, tot i que no s'han observat malformacions fetals a dosis terapèutiques, es desaconsella la seva utilització pels efectes adversos que pot incloure sobre la funció plaquetària i l'hemostasi, amb un increment del risc d'hemorràgies, tant en la mare com en el fetus. L'administració d'AAS, especialment en les darreres setmanes de gestació, redueix la contractibilitat uterina, de manera que pot retardar el part, augmentar la seva durada i ocasionar tancament prematur del ductus arteriós. A dosis elevades, pot augmentar el risc de mortalitat perinatal, produir retard del creixement uterí i efectes teratogènics. L'administració d'AAS a dosis baixes pot ser beneficiosa en embarassades amb risc de desenvolupar hipertensió i preeclàmpsia durant la gestació⁵.

Hi ha poca informació dels efectes teratogènics del metamizol magnèsic.

No s'aconsellen els ergotamínics perquè, tot i que no han demostrat evidència de teratogenicitat, poden provocar vasoconstricció potent, i afectar la circulació maternofetal. Dels triptans no es disposa de suficient experiència, per la qual cosa no es recomanen. En el cas de formes greus de migranya s'ha de considerar fer una profilaxi amb un bloquejador beta, com el propranolol⁴.

Insomni, ansietat i depressió

L'insomni pot ser una situació normal en l'embaràs, però en ocasions pot ser un símptoma d'ansietat i depressió, i la necessitat de tractament s'ha d'avaluar acuradament.

Les benzodiazepines s'han utilitzat abastament, però se'ls han atribuït efectes teratògens, especialment al diazepam administrat durant el primer i segon trimestres, en forma de llavi leporí i d'altres defectes del paladar, hernia inguinal i alteracions cardiovasculars. L'administració regular de benzodiazepines en el tercer trimestre pot provocar una síndrome d'abstinència neonatal, depressió, somnolència i atonia en el nou-nat.

S'ha proposat utilitzar benzodiazepines d'acció curta per tractar l'insomni (oxazepam, temazepam), com alternatives més segures,

Es desconeixen els efectes dels hipnòtics com zopiclona o zolpidem sobre el fetus i per això es contraindica el seu ús en embarassades.

La depressió és la malaltia psiquiàtrica més freqüent durant l'embaràs i el puerperi. Molts episodis es tracten favorablement amb psicoteràpia, però quan els símptomes són tan greus que poden comprometre el benestar de la mare i la salut del fetus, s'ha d'instaurar un tractament.

Els antidepressius tricíclics són fàrmacs molt utilitzats per tractar la depressió durant l'embaràs per la seva seguretat i experiència clínica. Se'ls han atribuït efectes teratògens que no s'han pogut comprovar en estudis epidemiològics posteriors. Una metaanàlisi que va incloure 414 casos d'exposició a antidepressius tricíclics durant el primer trimestre de l'embaràs no va trobar cap associació amb increment de malformacions congènites. Sí que es poden manifestar símptomes d'abstinència quan el fetus ha estat exposat, especialment al final de la gestació. **Amitriptil·lina i imipramina han estat els tricíclics més utilitzats durant l'embaràs.**

Pel que fa als **inhibidors selectius de la recaptació de serotonina (ISRS)**, les dades que es disposen no han mostrat efectes teratògens greus ni en animals ni en humans, de manera que **es poden considerar una alternativa als tricíclics per al tractament d'embarassades amb tendències suïcides⁵**. Malgrat això, cal tenir en compte que els ISRS s'han associat

amb síndrome de retirada en el nou-nat, caracteritzat per convulsions, irritabilitat, plor anormal i tremolor. En un estudi sobre les 93 notificacions de sospites de síndrome de retirada en el nou-nat recollides en la base de dades de la OMS, 64 estaven associades a paroxetina, 14 amb fluoxetina, 9 amb sertralina i 7 amb citalopram. Tenint en compte les limitacions del sistema de notificació espontània de reaccions adverses, els resultats suggereixen que els símptomes de retirada poden ser un problema més gran amb paroxetina que amb la resta de ISRS. Aquestes dades fan que els autors recomanin no utilitzar paroxetina durant l'embaràs i, en cas que sigui necessari, fer-ho a la dosi efectiva més baixa¹⁷.

S'aconsella no utilitzar IMAO, perquè han demostrat ser teratògens.

En línies generals no està indicat l'ús rutinari d'hipnòtics, ansiolítics o antidepressius, però si és absolutament necessari s'han d'utilitzar aquells dels que es tingui més experiència, a les dosis terapèutiques més baixes i durant el menor temps possible⁵.

Infecció del tracte urinari

La infecció d'orina és la més freqüent durant la gestació. La bacteriuria asimptomàtica es presenta en aproximadament el 6% de les dones gestants, i més del 30% d'aquestes poden acabar desenvolupant una infecció urinària simptomàtica, el 40% d'aquestes evolucionen a pielonefritis, amb conseqüències adverses fetals i maternals.

Hi ha evidència sobre l'eficàcia del tractament antibiòtic de la bacteriuria asimptomàtica de l'embarassada per reduir el risc de pielonefritis (OR=0,25; IC del 95%, 0,19-0,32) i sembla que la utilització de dosis úniques és menys efectiva que les pautes de 4-7 dies⁴.

Les penicil·lines i cefalosporines presenten un bon marge de seguretat tant per a la mare com per al fetus. Es consideren d'ús relativament segur els macròlids (eritromicina, roxitromicina) i els lincosànids (clindamicina i lincomicina). Tots ells tenen categoria B de la FDA.

Malalties cròniques

Asma

S'estima que un 7% de dones embarassades experimenten asma¹⁸. Els símptomes de broncoespasme són pitjors entre les setmanes 29 i 36, a causa de la irritació esofàgica per reflux gastroesofàgic. Usualment els símptomes milloren al final de la gestació a mesura que el fetus va baixant. L'asma no controlat comporta un augment del risc d'hipertensió arterial gestacional, preeclàmpsia, hipermesis gravídica, hemorràgia vaginal o part induït o complicat. A més, pot reduir l'oxigen

en la sang fetal i el risc d'hipòxia fetal és superior al risc d'exposició a la medicació.^{4,18}

La medicació de preferència en l'asma és amb agonistes beta-2 (terbutalina i salbutamol), corticoides inhalats (d'elecció beclometasona), cromoglicat, bromur d'ipratropi (en asma agut que no respon a agonistes beta-2) i, si cal, corticoides orals. L'ús de teofilines està en desús i requereix d'una monitorització adequada¹⁹.

La major part dels corticoides estan classificats com a categoria C de la FDA, en base a les dades obtingudes en dosificacions orals o parenterals, i l'extrapolació als corticoides inhalats en humans és qüestionable ja que s'absorbeixen poc.

No hi ha dades sobre la seguretat en l'ús de montelukast, zafirlukast i nedocromil. Sembla que només estarien indicats en dones asmàtiques que abans de l'embaràs tan sols es controlaven adequadament amb aquests medicaments¹⁹.

Hipertensió

El tractament de l'HTA durant la gestació té com a finalitat protegir la mare i el fetus dels efectes perjudicials d'una HTA greu, de la preeclàmpsia i de l'eclàmpsia. Tot i que cap dels antihipertensius utilitzats habitualment són teratògens provats, sí que poden comportar algun risc durant l'embaràs, per la qual cosa alguns autors recomanen evitar el seu ús durant el primer trimestre, mantenint la pacient amb HTA moderada sota control mèdic estricte. Els antihipertensius redueixen la tensió arterial, però no protegeixen la mare ni el fetus de la preeclàmpsia ni de les crisis resultants.

La metildopa (simpaticolític d'acció central) es considera el medicament d'elecció per tractar l'HTA moderada durant l'embaràs, i no s'ha detectat teratogènia per la seva administració.

Els blocadors beta adrenèrgics es consideren els fàrmacs de segona elecció (especialment atenolol i metoprolol) per tractar l'HTA crònica moderada durant la gestació. Utilitzats en les primeres fases de l'embaràs, poden provocar retard en el creixement fetal (s'ha observat amb atenolol i s'assumeix per a la resta del grup), per la qual cosa alguns autors recomanen que s'administrin només durant el tercer trimestre. **Sempre que sigui possible, es recomana interrompre l'administració de betabloquejants uns dies abans del part**, per reduir la incidència de bradicàrdia fetal i els possibles efectes adversos sobre la contracció uterina deguts al bloqueig adrenèrgic beta 2.

S'ha descrit que el labetalol (blocador alfa i beta adrenèrgic) ofereix avantatges teòrics sobre els agents betabloquejants en el tractament de l'HTA preeclàmpsica, ja que en tenir també activitat alfa-bloquejant produeix vasodilatació placentària; tanmateix, en la

pràctica, no s'ha posat en evidència aquesta superioritat.

Tots els blocadors beta adrenèrgics, igual que la metildopa, redueixen el risc de desenvolupament d'una HTA greu, però no de l'aparició de pre-eclàmpsia.

Pel que fa als blocadors dels canals del calci, durant el tercer trimestre poden inhibir o retardar el part, per reduir les contraccions uterines. Com a norma general es desaconsella utilitzar-los rutinàriament.

Els diurètics no han demostrat clarament ser beneficiosos ni disminuir la mortalitat perinatal per la qual cosa, en general, també estan contraindicats, tant en la prevenció com en el tractament de l'HTA en l'embaràs, especialment en casos de preeclàmpsia i de retard del creixement intrauterí. El seu ús agrava la disminució del volum plasmàtic, la qual cosa pot comprometre encara més la ja reduïda perfusió utero placentària. Segons alguns autors, només estaria indicat per tractar la hipertensió en les que s'associa una insuficiència ventricular esquerra o a un edema pulmonar; i a més poden ser útils instaurats abans de l'embaràs com a tractament complementari d'una HTA crònica. Els diurètics tiazídics poden ocasionar alteracions electrolítiques en el fetus. S'han notificat casos de trombocitopènia. La espironolactona tampoc s'ha d'utilitzar perquè pot produir feminització del fetus masculí.

La hidralazina (vasodilatador directe) per via parenteral ha estat el medicament més emprat en el tractament de les crisis hipertensives greus i la preeclàmpsia, sense que s'hagin detectat efectes teratògens, encara que **no hauria d'utilitzar-se abans del tercer trimestre**. El seu ús durant l'embaràs presenta dos inconvenients: en primer lloc els seus efectes adversos es poden confondre amb una eclàmpsia imminet; i, en segon lloc, pot acumular-se causant hipotensió⁵.

Els inhibidors de l'enzim convertidor de l'angiotensina (IECA) (captopril, enalapril) estan totalment contraindicats durant l'embaràs, ja que poden causar greus danys renals sobre el fetus (oligohidramnios, anuria neonatal i mort fetal per insuficiència renal), deformacions craniofacials, retard del creixement intrauterí, hipotensió neonatal greu i hipoplàsia pulmonar. També estan contraindicats els antagonistes dels receptors de l'angiotensina II (ARA II).

Per a la prevenció de eclàmpsia, l'evidència disponible conclou que⁴:

Dosis baixes d'aspirina (50-75 mg) poden produir beneficis de petits a moderats

Suplements de calci (1 g diari) poden reduir el risc de eclàmpsia en un 32% sobre tot en dones d'alt risc i amb una ingesta de calci baixa. Cal

remarcar que l'assaig de tamany més gran no va demostrar benefici.

Diabetis mellitus

La incidència estimada de diabetis és d'un 0,5-4% de tots els embarassos. La gestació dificulta el control dels nivells de glucosa en sang, que una gestant sana compensa segregant més quantitat d'insulina. Tanmateix, la diabetis no tractada durant l'embaràs comporta riscos, tant per a la mare com per al nounat. Les gestants diabètiques tenen un índex de mortalitat 20 vegades superior a la mitjana general, més risc d'avortaments, més risc en el part si hi ha macrosomia (tamany corporal exagerat), major freqüència d'infeccions urinàries i més risc de patir preeclàmpsia i cetoacidosi.

La mortalitat perinatal de mares diabètiques tractades correctament és comparable a la de la població general, mentre que si el control durant la gestació no ha estat adequat pot arribar a ser d'un 30 a un 40% superior a la de l'embaràs normal.

Durant l'embaràs només està indicat l'ús d'insulina.

Els antidiabètics orals (tant biguanides com sulfonilurees) han demostrat ser teratògens en animals, i a més poden afectar la embriogènesis ja que s'administren de forma crònica⁵.

La utilització dels nous productes com acarbosa, repaglinida, nateglinida, rosiglitazona o pioglitazona, no es recomana ja que no hi ha experiència suficient⁴.

Conclusions

Pràcticament tots els medicaments poden danyar el fetus en qualsevol moment de l'embaràs, però el període més crític és el de l'embriogènesis. L'efecte teratogènic depèn, a més, de múltiples factors com la capacitat intrínseca del medicament, la dosi i la durada del tractament.

La major part dels trastorns habituals de l'embaràs es pot tractar de forma segura si les mesures higiènico-dietètiques no donen resultat.

En el cas de malalties cròniques, cal avaluar molt acuradament el risc de no tractar, ja que pot ser superior al possible efecte teratogènic dels medicaments.

Una informació acurada pot evitar la interrupció d'embarassos que, potser no han estat planificats, però que poden ser desitjats.

Taula 3: Ús de medicaments en trastorns habituals durant l'embaràs

Situació	Medicaments	Observacions
Nàusees i vòmits	1. Mesures higiènic-dietètiques 2. Meclozina. Dimenhidrinat 3. Doxilamina+piridoxina 4. Prometazina 5. Tietilperazina 6. Metoclopramida	2. Evitar al final de l'embaràs 6. Risc de reaccions extrapiramidals
Pirosi	1. Mesures higiènic-dietètiques 2. Antiàcids (sals d'àcid alginic, d'alumini, magnesi) 3. Anti H2 (cimetidina, ranitidina) 4. Sucrafat 5. Omeprazol	2. Possible efecte de rebot
Estrenyiment	1. Mesures higiènic-dietètiques 2. Laxants formadors de bolus 3. Laxants estimulants	3. Supervisió mèdica estricta
Hemorroides	1. Mesures higiènic-dietètiques 2. Antihemorroidals tòpics 3. Protectors locals (calamina, òxid de zinc) 4. Anestèsics locals 5. Corticosteroides tòpics	4. Poden emmascarar símptomes 5. El mínim temps possible
Edema i rampes	Rutòsids	
Tos i refredat	Paracetamol Descongestionants nasals tòpics	
Dolor i febre	Paracetamol	
Insomni	Benzodiazepines d'acció curta (oxazepam, temazepam)	
Depressió	1. Psicoteràpia 2. Amitriptilina, imipramina 3. ISRS	Utilitzar les dosis més baixes i durant el menor temps possible. Síndrome de retirada en el nounat
Infecció tracte urinari	Penicil·lins, cefalosporines, macròlids	

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 Madrzejos 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 Anònim. 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 línia). Disponible a: <http://www.fda.gov/cder/guidance/3626fnl.pdf>.
- 9 US Food and Drug Administration. Office of Women's Health. List of pregnancy registries (en línia). Disponible a: <http://www.fda.gov/womens/registries/registries.html>.

- 10 Direcció General de Salut 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 a: <http://allergy.mcg.edu/Advice/pregnasth.html>. Accedit el 15-3-2005
- 19 Grupo de Respiratorio de la SAMFyC. En: Guía de práctica clínica de asma. Disponible a: http://www.cica.es/aliens/samfyc-gr/guia_asma/guia_emb.htm. Accedit el 21/3/2005

Data de redacció: **març 2005**

En el proper número: **Ús de les estatines en prevenció primària.**

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 Madrdejós, M^a Antònia Mangues, 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 Monrde 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>