



MEDICAMENTS I EMBARÀS (1)

Neus Rams i Pla

Servei de Planificació Farmacèutica
Departament de Salut

Resum

El nombre de dones que prenen medicaments durant l'embaràs no es coneix exactament, però hi ha estudis en què s'han trobat taxes molt elevades. A més, l'exposició a fàrmacs sovint és involuntària, ja que aproximadament la meitat dels embarassos no han estat planificats.

Els nascuts vius que presenten anomalies estructurals majors són entre un 2 i un 4%, i l'exposició a medicaments explica només entre un 2 i un 5% dels casos.

L'administració de medicaments a una dona embarassada s'ha d'avaluar molt acuradament. Tanmateix, hi ha poca informació sobre els efectes específics dels medicaments durant l'embaràs. En alguns casos, aquesta manca d'informació fa que es sobrevalori el risc i, com a conseqüència, la dona hagi de prendre la decisió d'interrompre un embaràs, desitjat o no, en un període de temps molt curt.

Moltes dones experimenten diferents trastorns durant l'embaràs. Mentre alguns d'aquests trastorns es poden alleujar amb mesures higièniques i dietètiques, en ocasions cal instaurar un tractament farmacològic. D'altra banda, el risc de no tractar determinades patologies maternes pot superar el risc d'exposició als tractaments.

Paraules clau: Medicaments, embaràs, teratogènesi

Introducció

Durant molt de temps s'havia pensat que la placenta era una barrera natural que protegia el fetus fins i tot dels efectes dels medicaments, però a causa del desastre de la talidomida es va començar a percebre

que qualsevol medicament pot ser teratògen.¹

El nombre de dones que prenen medicaments durant l'embaràs no es coneix exactament. En un estudi sobre les prescripcions fetes a Alemanya durant un any, es va trobar que el 96,4% de les dones van rebre al menys un medicament durant l'embaràs, havent-se prescrit una mitjana de 7 medicaments, essent el magnesi i el ferro els que s'havien prescrit amb més freqüència². A més, l'exposició a fàrmacs sovint és involuntària, ja que aproximadament la meitat dels embarassos no han estat planificats.

L'administració de medicaments a una dona embarassada s'ha d'avaluar molt acuradament. S'ha de considerar tant la capacitat teratogènica intrínseca del medicament, com la fase de l'embaràs en què s'utilitza, la dosi, la durada del tractament i el risc de no tractar determinades patologies maternes com, per exemple, epilèpsia, hipertensió, cardiopaties, al·lèrgies, asma, diabetis o càncer.³

Tanmateix, hi ha poca informació sobre els efectes específics dels medicaments durant l'embaràs. Els assaigs clínics no inclouen dones embarassades per motius ètics, de manera que l'avaluació de la relació benefici/risc està envoltada d'incertesa.⁴

En alguns casos, aquesta manca d'informació fa que es sobrevalori el risc i, com a conseqüència, la dona hagi de prendre la decisió d'interrompre un embaràs, desitjat o no, en un període de temps molt curt.

Teratogènesi

Les alteracions teratogèniques es poden classificar en majors (focomelia) o menors (retard en el desenvolupament del comportament).⁵ L'efecte produït per un agent teratògen depèn de l'estadi de desenvolupament en el que el fetus s'hi exposa:

En el període comprès **entre la concepció i la implantació** es produeix un efecte de "tot o res", de manera que el resultat pot ser la mort de l'embrió

o bé la supervivència sense dany. En aquest estadi l'embrió no està diferenciat i pot recuperar-se, mitjançant la multiplicació de les cèl·lules que encara són totipotencials, substituint aquelles que s'hagin pogut perdre.

El període embrionari, **des del dia 18 al 54-60 després de la concepció**, és el període en què tenen lloc els passos bàsics de l'embriogènesi. En aquest període hi ha la màxima sensibilitat a la teratogenicitat ja que a més de que hi ha molts teixits en ràpida diferenciació el dany que se'ls produeixi és irreparable. L'exposició als agents teratogènics en aquest estadi té moltes probabilitats de causar anomalies estructurals.

La fase fetal, des del final de l'estadi embrionari fins al final de la gestació, és el període en què té lloc el creixement i la maduració funcional dels òrgans i sistemes ja formats. L'exposició fetal als teratògens en aquest període pot afectar el creixement fetal (p. ex. retard en el creixement intrauterí), el tamany d'algun òrgan específic, o la funció de l'òrgan, però no és tan probable que es produeixin anomalies estructurals majors.

Cal tenir en compte que durant la gestació es produeixen canvis fisiològics (vegeu la taula 1) (augment del volum plasmàtic, increment de l'aclariment renal, canvis en el metabolisme hepàtic etc.) i apareixen nous compartiments (placenta i òrgans fetals). Aquests canvis poden afectar els paràmetres farmacocinètics i farmacodinàmics dels medicaments, modificant l'eficàcia i la toxicitat tant per a la mare com per al fetus.^{5,6}

Els medicaments poden danyar el fetus en qualsevol moment de l'embaràs, ja que la barrera placentària és una barrera relativa, de manera que qualsevol medicament (de tamany molecular inferior a 1.000 daltons) que estigui present en concentració suficient en la sang de la mare la pot travessar.

Cada teratògen actua sobre un aspecte particular del metabolisme cel·lular. Així, cada fàrmac específic produirà un model o patró específic de malformacions, que poden ser molt diferents d'un altre fàrmac, tot i que actuïn tots dos en el mateix període embrionari i sobre el mateix sistema. Els mecanismes més freqüentment esmentats pels quals els medicaments produeixen les malformacions fan referència a mutagènesi, canvis cromosòmics, mort cel·lular i mort de l'organisme.⁶

Els nascuts vius que presenten anomalies estructurals majors són entre un 2 i un 4%, però aquesta xifra pot arribar al 8-10% si la vigilància s'estén fins als 5 anys, ja que els teratògens funcionals es poden manifestar de forma més tardana. Pel que fa a les causes de malformacions congènites, l'exposició a medicaments explica només entre un 2 i un 5% dels casos.⁶

A Catalunya, l'any 2002 hi va haver 84.494 embarassos. En aquest període es van diagnosticar 3.036 anomalies

congènites, la qual cosa va suposar una prevalença d'un 3,6% de defectes congènits, d'acord amb les dades del Registre de salut maternoinfantil de Catalunya. D'aquests 3.036 casos, 2.604 són nascuts vius, 408 corresponen a interrupcions voluntàries de l'embaràs, i 24 són morts en el període perinatal, però no es disposa de dades quantitatives dels casos ocasionats per medicaments.

Estudis per establir el risc dels medicaments en l'embaràs

Estudis de teratogenicitat

En la sol·licitud d'autorització de tots els nous medicaments s'inclouen dades d'estudis de teratogenicitat en animals. Malgrat que la major part de risc de teratogenicitat ha estat predita a partir dels estudis en animals, hi ha problemes per extrapolar aquestes dades als humans. Els animals tenen un "rellotge gestacional" diferent del dels humans, hi ha variabilitat entre espècies pel que fa a la susceptibilitat als teratògens i no hi ha animals metabòlicament i fisiològicament idèntics als humans. De tota manera, els estudis en animals són importants perquè, en alguns casos, han donat llum sobre els mecanismes de la teratogenicitat, i perquè quan un agent causa patrons similars d'anomalies en diferents espècies, es pot sospitar que també en pot produir en humans.

Per raons ètiques òbvies no es fan estudis de teratogenicitat durant l'embriogènesi en humans. Per tant, els estudis que hi ha són de naturalesa retrospectiva (notificacions de casos, sèries de casos, i estudis de casos i controls), o bé estudis de cohorts prospectius en els que s'estudia el resultat de l'exposició materna en comparació a un grup control. Els estudis retrospectius de casos i controls són els menys costosos i els més fàcils de completar, però tenen d'altres inconvenients com per exemple la manca de dades a la història clínica o el biaix de memòria.

Registres d'exposició

Les dades dels estudis de toxicologia reproductiva, que actuen com a cribratge de la teratogenicitat potencial per als humans, són usualment la única font disponible d'informació per als medicaments comercialitzats recentment. Però per al clínic és molt difícil fer una extrapolació d'aquestes dades a la pràctica diària. Malgrat aquesta manca d'informació les dones embarassades segueixen estant exposades als medicaments, ja sigui per prescripció o bé de forma inadvertida (sobretot a l'inici dels embarassos que no han estat planificats). Així doncs, resulta molt important la vigilància postautorització de l'ús dels medicaments en l'embaràs, per poder detectar l'existència o no de riscos.⁷

Aquesta vigilància es fa a través dels registres d'exposició, fent un seguiment de les dones que prenen un determinat fàrmac fins al final de l'embaràs, la qual cosa permet als investigadors utilitzar els resultats per avaluar els riscos.

L'establiment d'aquest tipus de registres requereix un coneixement molt específic i una metodologia molt acurada per tal de poder extreure'n dades fiables. La Food and Drug Administration (FDA) pot requerir als laboratoris establir i mantenir registres d'aquest tipus i ha publicat unes directrius adreçades a la indústria farmacèutica, per al seu desenvolupament.⁸

A Nordamèrica hi ha un mínim de 22 registres diferents, establerts per recollir les dades sobre els efectes de medicaments individuals o de grups terapèutics en dones embarassades⁹. Pel que fa als registres que son gestionats per organitzacions privades, se'n poden destacar els següents:

Motherisk Program: antipsicòtics

Inveresk: antirretrovirals

Organization of Teratology Services (OTIS): antiàsmàtics, i medicaments per a l'artritis reumatoide
National Transplantation Pregnancy Registry (NTPR): immunosupressors

A Europa, l'EUROCAT (European Concerted Action on Congenital Anomalies and Twins) es va establir l'any 1979, i actualment gestiona 39 registres en 19 països. Està subvencionat pel Programa de Salut Pública de la Unió Europea i el Registre Central es troba a la Universitat de l'Ulster, a Irlanda del Nord, en col·laboració amb la London School of Hygiene and Tropical Medicine and Trinity College de Dublín. (<http://www.eurocat.ulster.ac.uk>)

Classificació del risc

El sistema més conegut de classificació de risc fetal va ser desenvolupat per la FDA l'any 1979 (taula 2). Des de 1975, la FDA exigeix que s'inclogui en l'etiquetatge dels medicaments la indicació de la capacitat teratogènica.

Aquestes categories inicialment van semblar lògiques, però en la pràctica no són molt útils per aconsellar a les pacients de manera individual. D'una banda, els fabricants poden tenir motius legals, més que científics, per fer les designacions. A més, les lletres indiquen una gradació de risc que no necessàriament existeix. Generalment s'assumeix que els classificats com a X tenen més risc per a l'embaràs mentre que els classificats com a A són els que tenen menys risc. Però la X reflecteix una avaluació de la relació benefici/risc. Per exemple, els contraceptius orals estan classificats com a X, malgrat que no hi ha dades que demostrin un risc teratogènic amb el seu ús, tan sols perquè no hi ha cap motiu per utilitzar-los en

l'embaràs. D'altra banda, un medicament pot tenir la classificació C perquè hi hagi un nivell mig de risc detectat en estudis amb animals.

L'any 1994 la Teratology Society va establir que les classificacions de la FDA són inapropiades per servir de guia terapèutica per als clínics, i va recomanar que el sistema es substituís per un altre.

Des de 1997, la FDA està desenvolupant una nova regulació que canviarà les categories de lletres per descripcions més detallades, que inclouen informació sobre fertilitat, embaràs i lactància.

Altres països com Suècia, Austràlia, Holanda, Suïssa i Dinamarca, tenen sistemes de classificació diferents, però també estan basats en una jerarquia de risc fetal estimat.¹

Medicaments que es poden administrar durant l'embaràs

Moltes dones experimenten diferents trastorns durant l'embaràs. Mentre alguns d'aquests trastorns es poden alleujar amb mesures higièniques i dietètiques, en ocasions cal instaurar un tractament farmacològic.

Utilització de suplementes

Ferro

Hi ha el costum de prescriure suplementes de ferro a totes les embarassades. Si bé és cert que aquests suplementes no són necessaris en pacients nutrides adequadament, no hi ha evidència de que siguin perjudicials per a la mare ni per al fetus. **S'ha d'evitar administrar-los durant el primer trimestre de l'embaràs, perquè no es coneix la seva seguretat en aquest període.**

Hi ha molts preparats de ferro disponibles, entre els que el sulfat ferrós es considera d'elecció per la seva eficàcia i baix cost, però es pot elegir un altre producte pel seu perfil d'efectes adversos. Les diverses sals de ferro difereixen pel seu contingut en ferro elemental, per això les recomanacions de la OMS s'expressen en termes de ferro elemental (30-120 mg/dia).

Els suplementes de ferro poden provocar pirosi, nàusees, estrenyiment o diarrea. Ocasionalment, pot aparèixer macrocitosi, tot i que la causa més probable de que apareixi és una deficiència de folat no diagnosticada.

Àcid fòlic

Els defectes del tub neural poden afectar al 0,15% dels embarassos. Hi ha evidència que demostra que el consum d'àcid fòlic abans de la concepció i fins a 12 setmanes d'embaràs redueix la prevalença de

defectes del tub neural. Una revisió sistemàtica que recull assaigs clínics en més de 6.000 dones embarassades va mostrar una reducció del risc (RR=0,28; IC del 95%, 0,13-0,58) tant en dones que havien tingut prèviament un nen amb defectes del tub neural com en les que no. No va haver diferències en relació als avortaments, els embarassos ectòpics o els múltiples.⁴

La recomanació oficial més recent del Ministeri de Sanitat i Consum sobre la conveniència de prendre suplementes d'àcid fòlic per prevenir el risc de defectes del tub neural es va publicar l'any 2001¹⁰. Segons aquestes recomanacions **totes les dones que estiguin considerant un embaràs i no tinguin història familiar de defectes del tub neural haurien de prendre 0,4 mg al dia d'àcid fòlic al menys des d'un mes abans de la concepció i durant el primer trimestre de l'embaràs. Les dones que hagin tingut un fill afectat per un defecte del tub neural haurien de prendre una dosis de 4 mg per dia al menys des d'un mes abans de la concepció i durant el primer trimestre de l'embaràs.**

Vitamines

Si bé és cert que la gestació incrementa el metabolisme i els requeriments de vitamines i minerals són més grans, **sembla que una dieta equilibrada pot suplir aquestes necessitats.**

Els suplementes de vitamina A només són beneficiosos en àrees en que hi ha deficiències d'aquesta vitamina. Valors elevats (10000-25000 U) de vitamina A durant l'embaràs poden ser teratògens⁴.

No hi ha cap evidència que demostrï l'efectivitat de l'administració de suplementes de vitamina D durant l'embaràs. L'exposició diària a la llum del sol aporta els requeriments necessaris en els països desenvolupats⁴.

Algunes autoritats sanitàries dels EEUU suggereixen que alguns grups de dones d'alt risc poden beneficiar-se dels suplementes polivitamínics amb minerals durant l'embaràs: adolescents, vegetarianes estrictes, intolerants a la lactosa, fumadores, consumidores de substàncies d'abús i en casos d'embarassos múltiples⁵.

Trastorns habituals durant l'embaràs

Nàusees i vòmits

Els trastorns gastrointestinals són els més freqüents durant l'embaràs normal, essent les nàusees i els vòmits els símptomes més comuns. Solen iniciar-se a les 8 setmanes de gestació, arribant a la màxima gravetat al tercer mes i desapareixent cap

al quart mes. Tot i que són autolimitats i exents de risc per a la mare i el fetus, en casos greus pot ser necessari instaurar un tractament amb antiemètics. La hiperemesis gravídica és la variant més greu de les nàusees i els vòmits gestacionals. La seva freqüència és molt menor però si no es tracta adequadament pot provocar pèrdues considerables de pes i deshidratació, retard del creixement intrauterí i/o part prematur. Sovint requereix hospitalització per rehidratar i reposar la pèrdua d'electròlits⁵.

Les recomanacions prèvies al tractament farmacològic consisteixen en fer menjars freqüents (cada 2 hores) i poc abundants, per tal de no sobrecarregar l'estómac. La dieta ha de ser rica en glúcids i pobre en greixos. Si les nàusees apareixen només al matí, s'aconsella romandre uns minuts incorporada en el llit abans de llevar-se¹¹.

En general, els antiemètics de primera elecció durant la gestació tenen categoria B de la FDA, i han estat molt utilitzats durant anys. Tot i que de vegades se'ls ha atribuït efectes teratògens, estudis posteriors han demostrat que les diferències en la incidència de les possibles malformacions no eren estadísticament significatives, però poden produir un augment de la somnolència.

Els antihistamínics redueixen la freqüència de les nàusees i els vòmits (odds ratio=0,17, IC 95%, 0,13-0,21)¹². **Entre els fàrmacs més segurs podem esmentar la meclozina, antihistamínic piperazínic que ha estat abastament utilitzat durant la gestació** i que aparentment no ha demostrat ser teratògen en humans, malgrat que en un principi se li van atribuir efectes teratògens (llavi i paladar enfonsats). **El dimenhidrinat (derivat de la difenhidramina) sembla una alternativa bastant segura**, tot i que no s'ha d'utilitzar al final de la gestació perquè pot provocar un efecte oxicític i originar hiperestimulació fetal (bradicàrdia) i possible ruptura uterina.

La doxilamina en associació amb piridoxina es considera una alternativa relativament segura durant la gestació, i alguns autors proposen la doxilamina com antiemètic d'elecció⁵. En alguns estudis s'ha observat una associació débil entre aquest medicament i anormalitats fetals, tot i que no s'ha establert una relació causal⁴.

Els antihistamínics amb estructura fenotiazínica, estan classificats com a C. Entre ells, la prometazina es considera la més segura. La proclorperazina, i també la tietilperazina, solen reservar-se per a casos resistents a la prometazina., ja que s'ha de dilucidar la seva possible relació amb alteracions cardiovasculars⁵.

Hi ha poca evidència de la utilitat de piridoxina (vitamina B6), però sembla que redueix la gravetat de les nàusees i els vòmits¹². Hi ha dubtes sobre la seguretat de la piridoxina a dosis altes durant l'embaràs, per la qual cosa no es recomana superar els 10 mg/dia.

La metoclopramida és la darrera alternativa de tractament, pel seu risc de provocar reaccions extrapiramidals en dones joves⁵.

Pirosi

La major part de les embarassades pateixen cremor epigàstric. Els símptomes solen iniciar-se entre el 1er i 2n trimestre i s'aguditzen entre el 2n i el 3r. No s'ha associat amb efectes adversos en l'embaràs, per la qual cosa el seu tractament s'orienta al control del símptomes materns.

Com a primera mesura **es recomana excloure aliments i hàbits que empitjorin els símptomes** (greixos, xocolata, alcohol, cafè, té i tabac), **fer àpats lleugers i freqüents i no menjar 4 hores abans d'anar a dormir, aixecar el cap uns 10 o 15 cm en estirar-se en una superfície horitzontal (llit o sofà) i evitar certs aliments** (greixos, espècies picants, begudes amb gas, cafè, etc.).

En casos de simptomatologia aguda hi ha evidència sobre l'eficàcia dels antiàcids per calmar els símptomes de pirosi. Tot i que hi ha poques dades sobre la seva seguretat per al fetus, no sembla que li siguin perillosos. **Es recomana l'ús d'antiàcids no absorbibles**¹¹. S'han detectat casos aïllats d'hipercalcèmia i d'hiper i hipomagnasèmia, associats al consum crònic d'antiàcid durant l'embaràs, i també casos aïllats d'augment de reflexos tendinosos en els fetus i nounats, per la qual cosa es recomana evitar un consum excessiu i durant períodes llargs.

Les sals de l'àcid alginic no s'absorbeixen; les sals d'alumini i de magnesi s'absorbeixen molt poc, per la qual cosa també poden utilitzar-se. En pacients amb tendència a l'estrenyiment és preferible l'administració de preparats amb magnesi. Es desaconsella l'ús de bicarbonat sòdic per la possibilitat de produir alcalosi metabòlica i retenció de líquid tant a la mare com al fetus. El sucralfat també és segur ja que per la seva elevada solubilitat en àcids forts s'absorbeix molt poc en el tracte gastrointestinal.

No s'ha demostrat que els antihistamínics H2 produeixin alteracions fetals en humans, però l'experiència d'ús és menor que amb els antiàcids. Dels antiH2 comercialitzats, la cimetidina és de la que es disposa de més informació, ja que és la més antiga; tanmateix, **la ranitidina és l'únic**

antiH2 de la que se n'ha avaluat l'eficàcia en un assaig clínic controlat, en dones embarassades que presentaven reflux gastroesofàgic⁴.

En general els inhibidors de la bomba de protons es consideren menys segurs que els antiàcids i el sucralfat⁵. Tanmateix, els resultats d'un estudi multicèntric prospectiu i controlat del European Network of Teratology Information Services, que inclou 295 dones exposades a omeprazol, i 53 a pantoprazol, comparades amb 868 controls, suggereixen que els inhibidors de la bomba de protons no representen un risc teratogènic major per als humans. Si una dona requereix un inhibidor de la bomba de protons, els autors recomanen omeprazol ja que és amb el que es disposa de més experiència¹³.

Estrenyiment

L'estrenyiment és molt freqüent en les embarassades, especialment al final de la gestació, com a conseqüència de la reducció de la motilitat gastrointestinal i el retard del buidatge intestinal que provoca la pressió de l'úter.

En primer lloc s'han d'aconsellar mesures higiènic-dietètiques (alimentació rica en fibra, fruita fresca, verdura i líquids abundants).

Els formadors de bolus (Psyllium, Ispagula, Plantago, esterculia, segó, metilcel·lulosa, agar-agar, etc.), **són els laxants de primera elecció** durant l'embaràs, ja que pràcticament no s'absorbeixen, però s'ha d'advertir a la pacient que cal ingerir aigua en abundància per evitar l'obstrucció.

Si aquest abordatge no és suficient, pot ser necessari administrar laxants estimulants (senòsids) per alleujar els símptomes¹⁴. Tanmateix s'han d'utilitzar en períodes curts i sota estricta supervisió mèdica.

Taula 1: Modificacions fisiològiques de la dona embarassada

Etapa farmacocinètica	Modificació	Efecte
Absorció	Allargament del buidat gàstric Augment del pH gàstric Major producció de moc Disminució de la motilitat	Poc significatiu Augmenta la reabsorció intestinal
Distribució hipervolemia	Augment del volum plasmàtic Disminució de l'albumina plasmàtica	Augmenta la taxa lliure de medicament (forma activa)
Metabolisme matern	Inducció enzimàtica (P450)	Es requereixen dosis més elevades de determinats medicaments
Metabolisme placenta i fetus	Capacitat metabolitzadora de la placenta i del fetge fetal	Poden produir-se metabòlits tòxics
Excreció	Increment del flux sanguini renal	Augmenta l'excreció de medicaments com digoxina o liti

Taula 2: Classificació del risc de teratogènia

A	Fàrmacs que en estudis controlats en gestants no han mostrat risc per al fetus. Medicaments considerats "segurs"
B ("Best")	Fàrmacs que en animals no han mostrat risc de malformacions, però no hi ha estudis controlats en dones gestants. Fàrmacs que han mostrat un efecte teratogènic en animals, però els estudis en dones embarassades no han mostrat aquest efecte. Generalment, s'accepta el seu ús durant l'embaràs
C ("Caution")	Fàrmacs que han demostrat que originen malformacions en animals, però no hi ha estudis en humans. Fàrmacs dels que no hi ha estudis ni en animals ni en humans. No es pot descartar el risc. S'han de restringir a situacions en què no hi ha una alternativa més segura.
D ("Danger")	Fàrmacs dels que hi ha evidència de risc fetal, però que en determinades malalties el benefici d'utilitzar-los supera el risc.
X	Fàrmacs dels que es disposa de proves de risc fetal. El risc d'utilitzar-los supera el benefici potencial. Totalment contraindicats en l'embaràs

Data de redacció: **març 2005**

En el proper número: **Medicaments i embaràs (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 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 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>