



RETIRADA DEL TRACTAMENT AMB BENZODIAZEPINES

Mariona Roca Andreu. Servei de Farmàcia. Consorci Sanitari de Terrassa

Luís Delgado Cruz. Servei de Psiquiatria. Consorci Sanitari de Terrassa

Resum

Les benzodiazepines (BZD) són un dels grups farmacològics més àmpliament utilitzats en el nostre entorn. Actualment no hi ha cap indicació clínica que justifiqui la prescripció perllongada de BZD (més de 4 setmanes), ja que la pràctica clínica de mantenir el fàrmac ininterrompudament genera fenòmens de tolerància i dependència.

L'ús continuat de BZD té uns efectes perjudicials a llarg termini que són més evidents en la població geriàtrica, en la qual augmenta el risc de caigudes, fractures i deteriorament cognitiu. Però qualsevol persona que prengui BZD prolongadament pot patir, entre altres símptomes, somnolència diürna, alteració de la memòria i disminució dels reflexos. Alguns símptomes afecten les activitats de la vida diària, amb la possibilitat d'augmentar el risc d'accidents.

Per portar a terme la deshabitució cal implicar el pacient i realitzar, amb la supervisió del metge o metges-

sa d'atenció primària, un seguiment estret per reduir gradualment la dosi fins a deixar la medicació. Així evitem la síndrome d'abstinència.

Hi ha diferents tècniques per deshabituar el pacient, però cap d'aquestes no ha demostrat que sigui significativament més eficaç que les altres.

Paraules clau: benzodiazepines, deshabitució, diazepam, addicció.

Introducció

El millor perfil de seguretat de les benzodiazepines en comparació dels barbitúrics ha contribuït a l'alta taxa de prescripció des dels anys setanta. Tanmateix, encara que les benzodiazepines siguin molt eficaços contra alguns trastorns, poden generar addicció en algunes persones.¹ Segons les publicacions mèdiques, arreu del món, el percentatge de pacients que pren BZD amb prescripció mèdica oscil·la entre un 2,2% i un 17,6%.² La seva indicació principal és el tractament dels trastorns d'ansietat i l'insomni, però també s'utilitzen com a relaxants musculars, per al tractament de crisis epilèptiques i com a coadjuvants en el tractament de la depressió i en la deshabitució alcohòlica, entre d'altres.³

ATC	Fàrmac	Nombre d'envasos	Import (€)
N05BA01	Diazepam	740.780	1.387.193,23
N05BA02	Clordiazepòxid	83	113,94
N05BA05	Clorazepat potàssic	408.542	971.135,15
N05BA06	Lorazepam	1.594.547	3.255.615,53
N05BA08	Bromazepam	242.777	385.552,32
N05BA09	Clobazam	54.450	136.831,62
N05BA10	Ketazolam	73.638	336.921,93
N05BA12	Alprazolam	1.364.212	4.141.987,94
N05BA13	Halazepam	29.166	116.080,68
N05BA14	Pinazepam	1.509	3.848,32
N05BA21	Clotiazepam	5.605	15.071,40
N05BA51	Diazepam (en combinació)	91.148	221.221,99
N05BA55	Clorazepat dipotàssic (en combinació)	50.707	171.789,13
N05BA91	Bentazepam	14.480	63.712,00

El perfil del pacient que consumeix BZD amb prescripció mèdica, sense abusar-ne, és el d'una persona de 39 a 54 anys d'edat, que pren aquests fàrmacs durant més d'un mes.¹ Les situacions que poden fer que a un pacient li receptin BZD de manera prolongada són

- 1) ansietat per situació estressant,
- 2) mals hàbits de son,
- 3) torns de treball canviants,
- 4) trastorns d'horari,
- 5) fàrmacs diversos (teofil·lina, corticoides, etc.) i tòxics (alcohol, cafeïna, nicotina, cocaïna, etc.), i
- 6) certes malalties.

Cal evitar l'ús d'hipnòtics i s'han de prioritzar les tècniques psicològiques per al tractament de l'estrès, les tècniques de relaxació i les d'higiene del son.

Durant l'any 2010, el consum de fàrmacs del grup ATC N05 a la regió sanitària de Barcelona va ser de 4.671.644 envasos, amb un import total de 11.207.075,18 €.

Riscs del consum a llarg termini

Les recomanacions de les guies de pràctica clínica indiquen que cal restringir l'ús de les BZD fins a un màxim de 2-4 setmanes,⁴ per evitar-ne els efectes adversos a llarg termini, com ara somnolència diürna, disminució de reflexos, deteriorament cognitiu, alteració de la memòria i un augment del risc de patir caigudes que poden comportar l'aparició de fractures de maluc en les persones de la tercera edat.⁵

En una metanàlisi realitzada per l'Agència Canadenc de Medicaments i Tecnologies Sanitàries, les BZD es classifiquen en el grup dels hipnòtics i sedants (juntament amb els barbitúrics, l'hidrat de cloral i la hidroxizina), com una de les nou famílies farmacològiques implicades en l'augment del risc de caigudes en la gent gran (OR = 1,47; IC95%: 1,35 1,62). El risc relatiu de patir fractures en el grup de malalts tractats amb BZD és d'1,34 (IC95% 1,24 1,45).⁶

S'estima que un 5%-10% dels consumidors a llarg termini tenen dificultats per suspendre el tractament de BZD a causa dels símptomes d'abstinència (insomni, ansietat i irritabilitat).

Es recomana disminuir gradualment les BZD per reduir la possibilitat d'aparició de l'efecte rebot, les recaigudes i els símptomes d'abstinència, especialment amb l'ús perllongat (més de 4 setmanes d'ús diari). No obstant això, hi ha poc consens pel que fa al mètode més apropiat per deixar les BZD.

La manera de realitzar la retirada s'ha d'adaptar individualment segons l'estil de vida del pacient, la personalitat, l'estrès ambiental, les raons que van motivar la prescripció de les BZD i el suport disponible.

Hi ha qüestionaris per avaluar el grau de dependència a les BZD, els quals són útils per comparar l'eficàcia

de la intervenció realitzada, però s'utilitzen poc en la pràctica clínica diària.⁷

Cal que el metge o metgessa que s'encarrega de supervisar la reducció de la dosi tingui present que els símptomes de l'abstinència s'assemblen als del trastorn original, la qual cosa pot propiciar un increment de la dosi o una reintroducció del fàrmac quan s'ha aconseguit treure'l del pla terapèutic.⁴

Voshaar *et al.* asseguren que dues tercers parts de les persones que prenen BZD crònicament són capaces de deixar aquests fàrmacs amb l'ajuda d'un programa de deshabitació.⁸

Símptomes d'abstinència

La interrupció brusca de les BZD pot causar un efecte rebot o una reparició dels símptomes originals, com ara ansietat, insomni, inquietud, agitació, tensió muscular i irritabilitat. També poden aparèixer símptomes menys freqüents com pèrdua de gana, sudoració, nàusees, fatiga, marejos, visió borrosa, malsons, hiperreflexia i atàxia. Finalment, rares vegades apareixen deliris, acúfens, confusió, paranoia, al·lucinacions, convulsions i psicosi.⁹

La síndrome d'abstinència a les BZD pot sorgir des d'unes poques hores després d'haver deixat una benzodiazepina d'acció curta fins a tres setmanes després d'interrompre el tractament amb una benzodiazepina d'acció perllongada, i en alguns casos pot continuar setmanes o mesos després de suspendre les BZD.⁴

La gravetat d'aquesta abstinència es pot predir amb variables que depenen del fàrmac i variables clíniques del pacient:¹⁰

- fàrmac (les dosis altes, els tractaments de llarga durada, la potència relativa de la BZD, una semi-vida curta i un inici d'acció ràpid);
- variables clíniques (grau d'ansietat més alt i depressió abans de començar a reduir la dosi, diagnòstic de trastorn de pànic, història de consum abusiu de drogues o alcohol, i trets dependents de la personalitat).

Estratègies per retirar les BZD

El Centre Cochrane Iberoamericà va revisar el 2006 tots els estudis publicats sobre intervencions farmacològiques per reduir la dependència a BZD en pacients no ingressats. Se'n van localitzar 753, dels quals només 8 complien els criteris d'inclusió: assajos comparatius i aleatoritzats que avaluaven com a mínim dos programes de tractament de la dependència a BZD en pacients ambulatoris. Els estudis inclosos no es van poder agrupar per analitzar-los a causa de l'heterogeneïtat de les intervencions i les diferències entre les característiques dels participants. Els resultats de la revisió donen suport a les polítiques d'abstinència gradual (més de 10 setmanes) i no abrupta de la benzodiazepina, ja que amb

aquestes el nombre d'abandonaments va ser més baix i els participants van considerar que el procediment era més favorable.

Respecte a les estratègies de deshabitació, no hi ha cap consens sobre quina és la millor, així que descriurem les pautes dels diferents estudis amb les quals s'obté un millor resultat clínic:¹¹

- la programació d'un calendari per disminuir la dosi, supervisat per un metge (amb índex d'èxit del 24 al 51%);¹²
- l'avís per escrit al pacient, informant-lo de la necessitat d'interrompre l'administració de BZD (un 18% dels pacients ho aconsegueix);¹²
- el canvi d'una BZD d'acció curta a una d'acció llarga per evitar fluctuacions de la dosi abans de començar a reduir-la la reducció;
- el suport psicològic amb teràpia cognitiva conductual, que pot acompanyar la primera estratègia o la segona, amb el qual s'han obtingut resultats contradictoris pel que fa a l'augment o no de la taxa de deshabitació; i.
- la retirada brusca de la benzodiazepina i del tractament farmacològic de suport (amb poques dades)

En l'estudi de Baillargeon *et al.* es compara la teràpia cognitiva conductual en combinació amb la reducció gradual de la dosi respecte a la mera reducció gradual. Els resultats mostren que, en acabar el tractament, un 77% dels pacients del grup de tractament combinat havia aconseguit abandonar completament el tractament amb BZD, per només un 38% en el grup que es va sotmetre únicament a la reducció gradual de la dosi. Als 12 mesos de seguiment, els resultats persistien amb una lleugera disminució en tots dos grups (70% i 24%, respectivament).

El canvi d'una BZD de semivida curta per una altra de semivida llarga abans de l'abstinència gradual no va rebre prou suport en la revisió Cochrane.¹

Tant en la revisió Cochrane com en una cerca bibliogràfica trobem estudis en els quals s'utilitzen altres fàrmacs (p. ex. propranolol, buspirona, progestero-na, carbamazepina, imipramina, valproat i paroxetina) com a coadjuvants per disminuir la intensitat dels símptomes d'abstinència. Sembla que només la carbamazepina pot aportar un benefici durant la reducció gradual de la benzodiazepina, però calen més estudis per confirmar-ho.⁴

La metanàlisi duta a terme pel grup britànic de Voshaar *et al.*, l'any 2006, dona suport a les intervencions que realitzen una «atenció intensiva» al pacient: això implica una teràpia cognitiva conductual juntament amb la reducció sistemàtica de la dosi de benzodiazepina.

Generalment és més fàcil retirar les BZD amb una semivida llarga, com el diazepam. Les BZD amb una semivida curta (p. ex. l'alprazolam), la qual cosa implica prendre'n una dosi cada 6-8 h, presenten grans fluctuacions de les concentracions plasmàtiques. La concentració màxima del fàrmac s'assoleix en poc

temps (Tmàx curt), però el seu efecte desapareix amb la mateixa rapidesa, de manera que molts pacients presenten una petita síndrome d'abstinència entre una dosi i la següent. En aquests casos pot ser aconsellable el pas a una benzodiazepina de semivida llarga, tret de la població geriàtrica, per exemple amb la pauta següent:⁴

1. Canviar el tractament del pacient per una dosi diària equivalent de diazepam (taula 1), preferentment a la nit.
2. Reduir la dosi de diazepam cada 2-3 setmanes, uns 2 o 2,5 mg, i si apareixen símptomes d'abstinència, manteniu aquesta dosi fins que millorin.
3. Reduir la dosi a poc a poc, si cal en esglaons menors². És preferible reduir la dosi amb una lentitud excessiva que amb una urgència exagerada. El temps necessari per arribar a suspendre completament la medicació pot variar des d'unes 4 setmanes fins a un any o més. Vicens i Fiol recomanen un descens d'entre un 10% i un 25% de la dosi total diària en intervals de 2-3 setmanes, reduint-la un 10% si el grau de dependència és alt i un 25% en els casos en què es pressuposi que la dependència és més baixa.³

Chang proposa diferents estratègies per reduir gradualment el consum de BZD en la població geriàtrica.¹⁵ Segons els criteris de Beers, les BZD estan considerades un dels grups de medicació no apropiada en la gent gran i per aquest motiu, en funció del temps que fa que els pacients prenen BZD i les dosis diàries, Chang proposa les estratègies següents:

- a. Usuaris que prenen dosis baixes: reduir la dosi un 20% setmanal durant 4 setmanes.
- b. Reducció directa: reduir un 25% a la setmana fins que el pacient rebi el 50% de la dosi, i després reduir una vuitena part de la dosi cada 4-7 dies.
- c. Canvi a la dosi equivalent de diazepam: reduir un 25% de la dosi la primera setmana, un 25% més la segona setmana i una vuitena part cada una de les 4 setmanes següents fins a un total de 6 setmanes.
- d. Canvi del 50% de la dosi diària a l'equivalent de diazepam: reduir entre un 10 i un 20% diàriament fins a interrompre el tractament per complet. En cas que la dosi sigui alta (més de 60 mg de diazepam), reduir-la diàriament entre un 5 i un 10%.
- e. Reducció lenta: reduir la dosi diària equivalent a 2 mg de diazepam cada 1-2 setmanes fins a arribar a la meitat de la dosi inicial. Després fer la mateixa reducció, però amb l'equivalent a 1 mg fins a la suspensió total.

Les últimes tres opcions recomanen el pas a diazepam (inapropiat segons els criteris de Beers) entès en el context d'un pacient amb un grau de dependència alt. Es recomana canviar la dosi total diària a l'equivalent en diazepam per facilitar la reducció de la dosi i la posterior retirada de la BZD. El diazepam s'elimina més lentament i evita les oscil·lacions en la concentració sanguínia de la BZD, la qual cosa facilita la retirada gradual.

Taula 1. Característiques i equivalència entre diferents BZD i el diazepam (s'adjunta al final del document).

Fàrmac relativa	Potència	T _{max} (h)	Metabòlits actius	Semivida (h)	Semivida del metabòlit actiu (h)	Classificació segons el grup ATC
Alprazolam ¹⁷	0,5	1-2	No	12-15	-	N05BA - Ansiolític
Bromazepam ^{19,20}	6	2	Sí	8-20	120	N05BA - Ansiolític
Clobazam ^{18,19}	10	2	Sí	20	50	N05BA - Ansiolític
Clonazepam ¹⁷	0,25-0,50	1-2	No	18-50	-	N03AE - Antiepilèptic
Clordiazepòxid ¹⁷	10	2-4	Sí	5-30	24-96	N05BA - Ansiolític
Clorazepat dipotàssic ¹⁷	7,5	1-2	Sí	No significatiu	50-100	N05BA - Ansiolític
Diazepam ¹⁷	5	0,5-2	Sí	20-80	50-100	N05BA - Ansiolític
Flunitrazepam ^{19,20}	0,5-1,0	1-2	Sí	16-25	28-30	N05CD - Hipnòtic i sedant
Flurazepam ^{19,20}	15	0,5-6	Sí	2,3	47-100	N05CD - Hipnòtic i sedant
Halazepam ^{19,20}	10	1-3	Sí	35	55	N05BA - Ansiolític
Ketazolam ¹⁹	7,5-15,0	2	Sí	6-25	52	N05BA - Ansiolític
Lorazepam ¹⁷	1	1-6	No	10-20	-	N05BA - Ansiolític
Lormetazepam ^{18,20}	5	0,5-1,5	No	12-13	-	N05CD - Hipnòtic i sedant
Midazolam ^{17,20}	7,5	0,25-1,52	No	2-5	-	N05CD - Hipnòtic i sedant

Per facilitar la reducció de la dosi de diazepam, cal recordar que els medicaments es comercialitzen en el nostre país en forma de comprimits amb unes dosis de 2 mg, 2,5 mg, 5 mg, 10 mg i 25 mg i una solució oral amb una concentració de 2 mg/ml (s'exclouen els medicaments amb diazepam per via parenteral i via rectal, i aquells en els quals el diazepam forma part d'una combinació de fàrmacs).

Independentment del calendari de retirada que se seleccioni, s'han de tenir en compte diversos principis generals, com ara que el professional ha de ser conscient de la possibilitat que el pacient pateixi una recaiguda, un efecte rebot o símptomes d'abstinència.

S'ha d'educar els pacients sobre els possibles símptomes d'abstinència (náusees, vòmits, anorèxia, ansietat, inquietud, irritabilitat, insomni, tremolor, debilitat, falta de coordinació, visió borrosa i sudoració) i la naturalesa transitòria d'aquests símptomes. Si el pacient té altres trastorns psiquiàtrics, aquests s'han d'avaluar i tractar com sigui més convenient.

Conclusions

L'excés d'utilització de les BZD i les seves conseqüències implica iniciar estratègies de control des de tots els àmbits de l'atenció sanitària (hospitalari i atenció primària). L'ingrés hospitalari afavoreix la prescripció d'una BZD que generalment es manté després de l'alta, moment en què desapareixen les causes que han motivat la prescripció. La majoria de les vegades s'hauria de retirar el fàrmac o recomanar-ne (també en l'informe d'alta) la retirada. Aquesta s'ha de fer efectiva en un període no superior a quatre setmanes.

Actualment no hi ha cap indicació clínica que justifiqui la prescripció perllongada de BZD, ja que la pràctica clínica de mantenir el fàrmac ininterrompudament genera fenòmens de tolerància i dependència.¹²

La polifarmàcia i les interaccions entre fàrmacs generen efectes adversos, principalment en persones d'edat avançada. Sovint, els efectes sedants de les BZD són responsables de caigudes i problemes cognitius, i comporten patiment per al pacient i una càrrega econòmica important per a la societat.^{6,13}

Els autors recomanen retirar gradualment les BZD i substituir-les amb una dosi equivalent de diazepam per evitar la síndrome d'abstinència i millorar la tolerabilitat del procés de deshabitació.

Els psiquiatres, els metges d'atenció primària, els farmacèutics i els farmacòlegs han de treballar conjuntament per elaborar guies de bona praxi en la indicació clínica i la utilització de BZD i arribar a un consens pel que fa a l'ús de BZD.¹⁶

El metge o metgessa d'atenció primària té un paper clau en la detecció i el control dels pacients en tractament perllongat amb BZD i, per tant, ha de disposar d'instruments i pautes clares que el permetin tractar adequadament aquest problema.

Conflicte d'interès:

Els autors declaren que no tenen cap conflicte d'interès que pugui influir en les valoracions objectives i científiques del contingut d'aquesta publicació.

Bibliografia

1. Denis C, Fatséas M, Lavie E, Auriacombe M. Intervenciones farmacológicas para el tratamiento de la dependencia de benzodiazepina en pacientes ambulatorios (Revisió Cochrane traduïda). A: La Biblioteca Cochrane Plus, 2008 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. [Disponible a: <http://www.update-software.com/BCP/BCPGetDocument.asp?DocumentID=CD005194> (Traduïda de The Cochrane Library, 2008 Issue 3. Chichester, Regne Unit: John Wiley & Sons, Ltd.)].
2. Cloos JM. Benzodiazepines and Addiction: Long-Term Use and Withdrawal (Part 2). *Psychiatric Times*, agost 2010. [Disponible a: <https://www.cmellc.com/landing/pdf/A10001081.pdf>].
3. Vicens C, Fiol F. Abordaje de la deshabitación de benzodiazepinas en atención primaria. *Inf Ter Sist Nac Salud* 2008; 32: 52-7.
4. Ministerio de Sanidad y Consumo. Guía de Prescripción Terapéutica

(GPT). Adaptación española de la 51ª ed. del British National Formulary (BNF). 1ª ed. espanyola. Barcelona: Pharma Editores SL, 2006.

5. Glass J, Lanctôt KL, Hermann N, Sproule BA, Busto UE. Sedative hypnotics in older people with insomnia: meta-analysis of risks and benefits. *BMJ* 2005; 331 (7526): 1169.

6. McIntosh B, Clark M, Spry C. Benzodiazepines in Older Adults: A Review of Clinical Effectiveness, Cost-Effectiveness, and Guidelines [Internet]. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2011 (Rapid Response Report: Peer-Reviewed Summary with Critical Appraisal). [Disponible a: http://www.cadth.ca/media/pdf/M0022_Benzodiazepines_in_the_Elderly_L3_e.pdf]

7. Tyrer P, Murphy S, Riley P. The Benzodiazepine Withdrawal Symptom Questionnaire. *J Affect Disord* 1990; 19 (1): 53-61.

8. Oude Voshaar RC, Gorgels WJ, Mol AJ, van Balkom AJ, Mulder J, van de Lisdonk EH et al. Long-term outcome of two forms of randomised benzodiazepine discontinuation. *Br J Psychiatry* 2006; 188: 188-9.

9. Dupont RL, Greene W, Lydiard RB. Sedatives and hypnotics: clinical use and abuse. UpToDate, 2011. [Disponible a: <http://www.uptodate.com/contents/sedatives-and-hypnotics-clinical-use-and-abuse>].

10. Schweizer E, Rickels K. Benzodiazepine dependence and withdrawal: a review of the syndrome and its clinical management. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 1998; 393: 95-101.

11. Parr JM, Kavanagh DJ, Cahill L, Mitchell G, McD Young R. Effectiveness of current treatment approaches for benzodiazepine discontinuation: a meta-analysis. *Addiction* 2009; 104 (1), 13-24.

12. Vicens C, Fiol F, Llobera J, Campoamor F, Mateu C, Alegret S et al. Withdrawal from long-term benzodiazepine use: randomised trial in family practice. *Br J Gen Pract* 2006; 56 (533): 958-63.

13. Baillargeon L, Landreville P, Verreault R, Beauchemin JP, Grégoire JP, Morin CM. Discontinuation of benzodiazepines among older insomniac adults treated with cognitive-behavioural therapy combined with gradual tapering: a randomized trial. *CMAJ* 2003; 169 (10): 1015-20.

14. Voshaar RC, Couvée JE, van Balkom AJ, Mulder PG, Zitman FG. Strategies for discontinuing long-term benzodiazepine use. *Br J Psychiatry* 2006; 189: 213-20.

15. Chang F. Strategies for benzodiazepine withdrawal in seniors. *CPJ/RPC* 2005; 138 (8): 38-40.

16. Lader M, Tylee A, Donoghue J. Withdrawing benzodiazepines in primary care. *CNS Drugs* 2009; 23 (1): 19-34.

17. Lacy CF, Armstrong LL, Goldman MP, editors. Drug Information Handbook 2010-2011. 19ª ed. Hudson, EUA: Lexi Comp, 2010.

18. Catálogo de especialidades farmacéuticas 2010. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos.

19. Thomson Healthcare. Micromedex® 2.0. [Disponible a: www.thomson-

Visiteu el web:

www.cedimcat.info



Feu la vostra subscripció al BIT en format electrònic

- **CIM virtual.** Servei "on line" de consultes sobre medicaments per a professionals
- **Cercador de medicaments** amb més de 7.500 medicaments, i eina per a construir un pla de medicació personalitzat per al pacient

CedimCat ■
Centre d'informació de
medicaments de Catalunya

Data de redacció: **Març 2011**

En el proper número: **Recomanacions per l'ús de llàgrimes artificials**

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

Director: Joaquim Esperalba Iglesias. **Coordinadora general:** Neus Rams i Pla.

Coordinador editorial: Xavier Bonafont i Pujol

Comitè científic: Amelia Troncoso, Maite Alay, Rafael Albertí, Jordi Camarasa, Xavier Bonafont, Arantxa Catalán, Isabel Castro, Joan Costa, Laura Diego, Anna Feliu, Begoña Eguileor, M^a José Gaspar, Pilar López, Rosa Madrdejós, Eduardo Mariño, Carlos Martín, Neus Rams, Berta Sunyer.

Secretària tècnica: Adela Peris i Piquer

CedimCat. Coordinador: Josep Monterde i Junyent

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

ISSN 0213-7801

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.cat/salut/depsalut/html/ca/dir2250/spbit.htm>

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

