Generalitat de Catalunya
Departament de Salut

Butlletí d'informació terapèutica

Vol. 22, núm. 2. 2011. ISSN 0213-7801
ISSN 1579-9441 (Internet)

RETIRADA DEL TRATAMIENTO CON BENZODIAZEPINAS

Mariona Roca Andreu. Servicio de Farmacia. Consorci Sanitari de Terrassa.
Luís Delgado Cruz. Servicio de Psiquiatria. Consorci Sanitari de Terrassa.

Resumen

Las benzodiazepinas (BZD) son uno de los grupos farmacológicos más ampliamente utilizados en nuestro entorno. Actualmente no hay ninguna indicación clínica que justifique la prescripción prolongada de BZD (más de 4 semanas), puesto que la práctica clínica de mantener el fármaco ininterrumpidamente genera fenómenos de tolerancia y dependencia.

El uso continuado de BZD tiene unos efectos perjudiciales a largo plazo que son más evidentes en la población geriátrica, en la cual aumenta el riesgo de caídas, fracturas y deterioro cognitivo. Pero cualquier persona que tome BZD de manera prolongada puede sufrir, entre otros síntomas, somnolencia diurna, alteración de la memoria y disminución de los reflejos. Algunos síntomas afectan a las actividades de la vida diaria, con la posibilidad de aumentar el riesgo de accidentes.

Para llevar a cabo la deshabituación hay que implicar al paciente y realizar, con la supervisión del médico de atención primaria, un seguimiento estrecho para reducir gradualmente la dosis hasta dejar la medicación. Así evitamos el síndrome de abstinencia.

Hay diferentes técnicas para deshabituar el paciente, pero ninguna de estas ha demostrado que sea significativamente más eficaz que las otras.

Palabras clave: benzodiazepinas, deshabituación, diazepam, adicción.

Introducción

El mejor perfil de seguridad de las benzodiazepinas en comparación con los barbitúricos ha contribuido a la alta tasa de prescripción desde los años setenta. Aun así, aunque las benzodiazepinas sean muy eficaces contra algunos trastornos, pueden generar adicción en algunas personas.[1] Según las publicaciones médicas, en todo el mundo, el porcentaje de pacientes que toma BZD con prescripción médica oscila entre un 2,2% y un 17,6%.[2] Su indicación principal es el tratamiento de los trastornos de ansiedad y el insomnio, pero también se utilizan como relajantes musculares, para el tratamiento de crisis epilépticas y como coadyuvantes en el tratamiento de la depresión y en la deshabituación alcohólica, entre otros.[3]

ATC	Fármaco	Número de envases	Importe (€)
N05BA01	Diazepam	740.780	1.387.193,23
N05BA02	Clordiazepóxido	83	113,94
N05BA05	Clorazepato potásico	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 combinación)	91.148	221.221,99
N05BA55	Clorazepato dipotásico (en combinación)	50.707	171.789,13
N05BA91	Bentazepam	14.480	63.712,00

El perfil del paciente que consume BZD con prescripción médica, sin abuso, es el de una persona de 39 a 54 años de edad, que toma estos fármacos durante más de un mes.[1] Las situaciones que pueden hacer que a un paciente le receten BZD de manera prolongada son

1) ansiedad por situación estresante,
2) malos hábitos de sueño,
3) turnos de trabajo cambiantes,
4) trastornos de horario,
5) fármacos varios (teofilina, corticoides, etc.) y tóxicos (alcohol, cafeína, nicotina, cocaína, etc.), y
6) ciertas enfermedades.

Hay que evitar el uso de hipnóticos y se tienen que priorizar las técnicas psicológicas para el tratamiento del estrés, las técnicas de relajación y las de higiene del sueño.

Durante el año 2010, el consumo de fármacos del grupo ATC N05 en la región sanitaria de Barcelona fue de 4.671.644 envases, con un importe total de 11.207.075,18 €.

Riesgo del consumo a largo plazo

Las recomendaciones de las guías de práctica clínica indican que hay que restringir el uso de las BZD hasta un máximo de 2-4 semanas,[4] para evitar los efectos adversos a largo plazo, como por ejemplo somnolencia diurna, disminución de reflejos, deterioro cognitivo, alteración de la memoria y un aumento del riesgo de sufrir caídas que pueden comportar la aparición de fracturas de cadera en las personas de la tercera edad.[5]

En un metanálisis realizado por la Agencia Canadiense de Medicamentos y Tecnologías Sanitarias, las BZD se clasifican en el grupo de los hipnóticos y sedantes (junto con los barbitúricos, el hidrato de cloral y la hidroxizina), como una de las nueve familias farmacológicas implicadas en el aumento del riesgo de caídas en la gente mayor (OR = 1,47; IC95%: 1,35 - 1,62). El riesgo relativo de sufrir fracturas en el grupo de enfermos tratados con BZD es de 1,34 (IC95% 1,24 - 1,45).[6]

Se estima que un 5%-10% de los consumidores a largo plazo tienen dificultades para suspender el tratamiento de BZD debido a los síntomas de abstinencia (insomnio, ansiedad e irritabilidad).

Se recomienda disminuir gradualmente las BZD para reducir la posibilidad de aparición del efecto rebote, las recaídas y los síntomas de abstinencia, especialmente con el uso prolongado (más de 4 semanas de uso diario). Sin embargo, hay poco consenso en cuanto al método más apropiado para dejar las BZD.

La forma de realizar la retirada se tiene que adaptar individualmente según el estilo de vida del paciente, la personalidad, el estrés ambiental, las razones que motivaron la prescripción de las BZD y el apoyo disponible.

Hay cuestionarios para evaluar el grado de dependencia a las BZD, los cuales son útiles para comparar la eficacia de la intervención realizada, pero se utilizan poco en la práctica clínica diaria.[7]

Es necesario que el médico que se encarga de supervisar la reducción de la dosis, tenga presente que los síntomas de abstinencia se asemejan a los del trastorno original, lo cual puede propiciar un incremento de la dosis o una reintroducción del fármaco cuando se ha conseguido sacarlo del plan terapéutico.[4]

Voshaar *et. al.* aseguran que dos terceras partes de las personas que toman BZD crónicamente son capaces de dejar estos fármacos con la ayuda de un programa de deshabituación.[8]

Síntomas de abstinencia

La interrupción brusca de las BZD puede causar un efecto rebote o una reaparición de los síntomas originales, como por ejemplo ansiedad, insomnio, inquietud, agitación, tensión muscular e irritabilidad. También pueden aparecer síntomas menos frecuentes como pérdida de apetito, sudoración, náuseas, fatiga, mareos, visión borrosa, pesadillas, hiperrefléxia y ataxia. Finalmente, rara vez aparecen delirios, acúfenos, confusión, paranoia, alucinaciones, convulsiones y psicosis.[9]

El síndrome de abstinencia a las BZD puede surgir desde unas pocas horas después de haber dejado una benzodiazepina de acción corta hasta tres semanas después de interrumpir el tratamiento con una benzodiazepina de acción prolongada, y en algunos casos puede continuar semanas o meses después de suspender las BZD.[4]

La gravedad de esta abstinencia se puede predecir con variables que dependen del fármaco y variables clínicas del paciente:[10]

- fármaco (las dosis altas, los tratamientos de larga duración, la potencia relativa de la BZD, una semivida corta y un inicio de acción rápido);
- variables clínicas (grado de ansiedad más alto y depresión antes de empezar a reducir la dosis, diagnóstico de trastorno de pánico, historia de consumo abusivo de drogas o alcohol, y rasgos dependientes de la personalidad).

Estrategias para retirar las BZD

El Centro Cochrane Iberoamericano revisó en el 2006 todos los estudios publicados sobre intervenciones farmacológicas para reducir la dependencia a BZD en pacientes no ingresados. Se localizaron 753, de los cuales sólo 8 cumplían los criterios de inclusión: ensayos comparativos y aleatoriza-

dos que evaluaban como mínimo dos programas de tratamiento de la dependencia a BZD en pacientes ambulatorios. Los estudios incluidos no se pudieron agrupar para analizarlos debido a la heterogeneidad de las intervenciones y las diferencias entre las características de los participantes. Los resultados de la revisión apoyan a las políticas de abstinencia gradual (más de 10 semanas) y no brusca de la benzodiazepina, puesto que con estas el número de abandonos fue más bajo y los participantes consideraron que el procedimiento era más favorable.

Respecto a las estrategias de deshabituación, no hay ningún consenso sobre cuál es la mejor, así que describiremos las pautas de los diferentes estudios con las cuales se obtiene un mejor resultado clínico:[11]

- la programación de un calendario para disminuir la dosis, supervisado por un médico (con índice de éxito del 24 al 51%);[12]
- el aviso por escrito al paciente, informándolo de la necesidad de interrumpir la administración de BZD (un 18% de los pacientes lo consigue);[12]
- el cambio de una BZD de acción corta por una de acción larga para evitar fluctuaciones de la dosis antes de empezar la reducción;
- el apoyo psicológico con terapia cognitiva conductual, que puede acompañar la primera estrategia o la segunda, con el cual se han obtenido resultados contradictorios en cuanto al aumento o no de la tasa de deshabituación; y
- la retirada brusca de la benzodiazepina y del tratamiento farmacológico de apoyo (con pocos datos)

En el estudio de Baillargeon et. al. se compara la terapia cognitiva conductual en combinación con la reducción gradual de la dosis respecto a la mera reducción gradual. Los resultados muestran que, al acabar el tratamiento, un 77% de los pacientes del grupo de tratamiento combinado había conseguido abandonar completamente el tratamiento con BZD, por sólo un 38% en el grupo que se sometió únicamente a la reducción gradual de la dosis. A los 12 meses de seguimiento, los resultados persistían con una ligera disminución en los dos grupos (70% y 24%, respectivamente).

El cambio de una BZD de semivida corta por otra de semivida larga antes de la abstinencia gradual no recibió suficiente apoyo en la revisión Cochrane.[1]

Tanto en la revisión Cochrane cómo en una busqueda bibliográfica encontramos estudios en los cuales se utilizan otros fármacos (p. ej. propranolol, buspirona, progesterona, carbamazepina, imipramina, valproato y paroxetina) como coadyuvantes para disminuir la intensidad de los síntomas de abstinencia. Parece que sólo la carbamazepina puede aportar un beneficio durante la reducción gradual de la benzodiazepina, pero son necesarios más estudios para confirmarlo.[4]

El metanálisis llevado a cabo por el grupo británico de Voshaar *et. al*., en 2006, apoya las intervenciones que realizan una «atención intensiva» al paciente: esto implica una terapia cognitiva conductual junto con la reducción sistemática de la dosis de benzodiazepina.

Generalmente es más fácil retirar las BZD con una semivida larga, como el diazepam. Las BZD con una semivida corta (p. ej. alprazolam), al dosificarse cada 6-8 h, presentan grandes fluctuaciones de las concentraciones plasmáticas. La concentración máxima del fármaco se logra en poco tiempo (Tmáx corto), pero su efecto desaparece con la misma rapidez, de forma que muchos pacientes presentan un pequeño síndrome de abstinencia entre una dosis y la siguiente. En estos casos puede ser aconsejable el paso a una benzodiazepina de semivida larga, excepto en la población geriátrica, por ejemplo con la pauta siguiente:[4]

1. Cambiar el tratamiento del paciente por una dosis diaria equivalente de diazepam (tabla 1), preferentemente por la noche.
2. Reducir la dosis de diazepam cada 2-3 semanas, unos 2 o 2,5 mg, y si aparecen síntomas de abstinencia, mantener esta dosis hasta que mejoren.
3. Reducir la dosis despacio, si hace falta en escalones menores[2]. Es preferible reducir la dosis con una lentitud excesiva que con una urgencia exagerada. El tiempo necesario para llegar a suspender completamente la medicación puede variar desde unas 4 semanas hasta un año o más. Vicens y Fiol recomiendan un descenso de entre un 10% y un 25% de la dosis total diaria en intervalos de 2-3 semanas, reduciéndola un 10% si el grado de dependencia es alto y un 25% en los casos en que se presuponga que la dependencia es más baja.[3]

Chang propone diferentes estrategias para reducir gradualmente el consumo de BZD en la población geriátrica.[15] Según los criterios de Beers, las BZD están consideradas uno de los grupos de medicación no apropiada en la gente mayor y por este motivo, en función del tiempo que hace que los pacientes toman BZD y las dosis diarias, Chang propone las estrategias siguientes:

a) Usuarios que toman dosis bajas: reducir la dosis un 20% semanal durante 4 semanas.
b) Reducción directa: reducir un 25% a la semana hasta que el paciente reciba el 50% de la dosis, y después reducir una octava parte de la dosis cada 4-7 días.
c) Cambio a la dosis equivalente de diazepam: reducir un 25% de la dosis la primera semana, un 25% más la segunda semana y una octava parte cada una de las 4 semanas siguientes hasta un total de 6 semanas.
d) Cambio del 50% de la dosis diaria al equivalente de diazepam: reducir entre un 10 y un 20% diariamente hasta interrumpir el tratamiento por completo. En caso de que la dosis sea alta (más de 60 mg de diazepam), reducirla diariamente entre un 5 y un 10%.
e) Reducción lenta: reducir la dosis diaria equivalente a 2 mg de diazepam cada 1-2 semanas hasta llegar a la mitad de la dosis inicial. Después hacer la misma reducción, pero con el equivalente a 1 mg hasta la suspensión total.

Las últimas tres opciones recomiendan el paso a diazepam (inapropiado según los criterios de Beers)

Tabla 1. Características y equivalencias entre diferentes BZD i el diazepam.

Fármaco	Potencia relativa (mg)	$T_{máx}$ (h)	Metabolitos activos	Semivida (h)	Semivida del metabolito activo (h)	Clasificación según el grupo ATC
Alprazolam[17]	0,5	1-2	No	12-15	-	N05BA - Ansiolítico
Bromazepam[19,20]	6	2	Sí	8-20	120	N05BA - Ansiolítico
Clobazam[18,19]	10	2	Sí	20	50	N05BA - Ansiolítico
Clonazepam[17]	0,25-0,50	1-2	No	18-50	-	N03AE - Antiepiléptico
Clordiazepóxido[17]	10	2-4	Sí	5-30	24-96	N05BA - Ansiolítico
Clorazepato dipotásico[17]	7,5	1-2	Sí	No significativo	50-100	N05BA - Ansiolítico
Diazepam[17]	5	0,5-2	Sí	20-80	50-100	N05BA - Ansiolítico
Flunitrazepam[19,20]	0,5-1,0	1-2	Sí	16-25	28-30	N05CD - Hipnótico y sedante
Flurazepam[19,20]	15	0,5-6	Sí	2,3	47-100	N05CD - Hipnótico y sedante
Halazepam[19,20]	10	1-3	Sí	35	55	N05BA - Ansiolítico
Ketazolam[19]	7,5-15,0	2	Sí	6-25	52	N05BA - Ansiolítico
Lorazepam[17]	1	1-6	No	10-20	-	N05BA - Ansiolítico
Lormetazepam[18,20]	0,5-1	0,5-1,5	No	12-13	-	N05CD - Hipnótico y sedante
Midazolam[17,20]	7,5	0,25-1,52	No	2-5	-	N05CD - Hipnótico y sedante

entendido en el contexto de un paciente con un grado de dependencia alto. Se recomienda cambiar la dosis total diaria al equivalente en diazepam para facilitar la reducción de la dosis y la posterior retirada de la BZD. El diazepam se elimina más lentamente y evita las oscilaciones en la concentración sanguínea de la BZD, lo cual facilita la retirada gradual.

Para facilitar la reducción de la dosis de diazepam, hay que recordar que los medicamentos se comercializan en nuestro país en forma de comprimidos con unas dosis de 2 mg, 2,5 mg, 5 mg, 10 mg y 25 mg y una solución oral con una concentración de 2 mg/ml (se excluyen los medicamentos con diazepam por vía parenteral y vía rectal, y aquellos en los cuales el diazepam forma parte de una combinación de fármacos).

Independientemente del calendario de retirada que se seleccione, se tienen que tener en cuenta varios principios generales, como por ejemplo que el profesional tiene que ser consciente de la posibilidad que el paciente sufra una recaída, un efecto rebote o síntomas de abstinencia.

Se tiene que educar a los pacientes sobre los posibles síntomas de abstinencia (náuseas, vómitos, anorexia, ansiedad, inquietud, irritabilidad, insomnio, temblor, debilidad, falta de coordinación, visión borrosa y sudoración) y la naturaleza transitoria de estos síntomas. Si el paciente tiene otros trastornos psiquiátricos, estos se tienen que evaluar y tratar como sea más conveniente.

Conclusiones

El exceso de utilización de las BZD y sus consecuencias implica iniciar estrategias de control desde todos los ámbitos de la atención sanitaria (hospitalario y atención primaria). El ingreso hospitalario favorece la prescripción de una BZD que generalmente se mantiene después del alta, momento en que desaparecen las causas que han motivado la prescripción. La mayoría de las veces se tendría que retirar el fármaco o recomendar (también en el informe de alta) la retirada. Esta se tiene que hacer efectiva en un periodo no superior a cuatro semanas.

Actualmente no hay ninguna indicación clínica que justifique la prescripción prolongada de BZD, puesto que la práctica clínica de mantener el fármaco ininterrumpidamente genera fenómenos de tolerancia y dependencia.[12]

La polifarmácia y las interacciones entre fármacos generan efectos adversos, principalmente en personas de edad avanzada. A menudo, los efectos sedantes de las BZD son responsables de caídas y problemas cognitivos, y comportan sufrimiento para el paciente y una carga económica importante para la sociedad.[6,13]

Los autores recomiendan retirar gradualmente las BZD y sustituirlas con una dosis equivalente de diazepam para evitar el síndrome de abstinencia y mejorar la tolerabilidad del proceso de deshabituación.

Los psiquiatras, los médicos de atención primaria, los farmacéuticos y los farmacólogos tienen que trabajar conjuntamente para elaborar guías de buena praxis en la indicación clínica y la utilización de BZD y llegar a un consenso en cuanto al uso de BZD.[16]

El médico de atención primaria tiene un papel clave en la detección y el control de los pacientes en tratamiento prolongado con BZD y, por lo tanto, tiene que disponer de instrumentos y pautas claras que lo permitan tratar adecuadamente este problema.

Conflicto de interes:
Los autores declaran que no tienen ningún conflicto de interes que pueda influir en las valoraciones objetivas y científicas del contenido de esta publicación.

Bibliografía

1. Denis C, Fatséas M, Lavie E, Auriacombe M. Intervenciones farmacológicas para el tratamiento de la dependencia de benzodiazepina en pacientes ambulatorios (Revisión Cochrane traducida). A: La Biblioteca Cochrane Plus, 2008 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. [Disponible en: http:// www.update-software.com/BCP/BCPGetDocument.asp?DocumentID=CD005194 (Traducida 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 en: https://www.cmellc.com/landing/pdf/A10001081.pdf].

3. Vicens C, Fiol F. Abordaje de la deshabituación 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 51º 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 CriticalAppraisal). [Disponible en: 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 en: 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 en: www.thomson-

Visitad la web:
www.cedimcat.info

CedimCat
Centre d'informació de medicaments de Catalunya

Haga su suscripción del BIT en formato electrónico

- CIM virtual. Servicio "on line" de consultas sobre medicamentos para profesionales
- Buscador de medicamentos con más de 7.500 medicamentos, y herramienta para construir un plan de medicación personalitzado para el paciente

Fecha de redacción: **Marzo 2011**

En el próximo número: **El síndrome del ojo seco. Uso de lágrimas artificiales**

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

Comité científico: Maite Alay, Rafael Albertí, Xavier Bonafont, Jordi Camarasa, Isabel Castro, Arantxa Catalán, Joan Costa, Laura Diego, Begoña Eguileor, Anna Feliu, Mª José Gaspar, Rosa Madridejos, Eduardo Mariño, Carlos Martin, Pilar López, Neus Rams, Berta Sunyer, Amelia Troncoso.

Secretaria técnica: Adela Perisé i Piquer
CedimCat. Coordinador: Josep Monterde i Junyent
Composición y impresión: Ampans - Dip. Legal B. 16.177-87
ISSN 0213-7801

Para la reproducción total o parcial de esta publicación, se necesario realizar la solicitud 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.

Se pueden consultar todos los números publicados desde el año 1999 en:
http://www.gencat.cat/salut/depsalut/html/ca/dir2250/spbit.htm

El Butlletí d'Informació Terapèutica es miembro de la INTERNATIONAL SOCIETY OF DRUG BULLETINS