

Perfil epidemiológico de las intoxicaciones por benzodiazepinas recibidas en el Centro de Información y Asesoramiento Toxicológico uruguayo en el período 2010-2011

Dres. Viviana Domínguez Trobo*, María Noel Tortorella†, Noelia Speranza‡, Carolina Amigo§, Amalia Laborde¶, Alejandro Goyret***, Gustavo Tamosiunas††

Resumen

Introducción: desde la década de 1960 la utilización de benzodiazepinas (BZD) ha experimentado un constante incremento. La alta exposición de este grupo farmacológico se ve reflejada, entre otros aspectos, en la frecuencia de las intoxicaciones por BZD, que representan entre 27% y 40% de las intoxicaciones por medicamentos en series internacionales.

Objetivo: describir el perfil epidemiológico de las intoxicaciones por benzodiazepinas en nuestro país.

Metodología: se analizaron todas las consultas de intoxicaciones que implicaron BZD registradas en la base de datos del Centro de Información y Asesoramiento Toxicológico (CIAT) entre los años 2010 y 2011.

Resultados: el total de los agentes tóxicos involucrados en las consultas por intoxicaciones fue de 31.228, de los cuales 18.530 correspondieron a medicamentos. Las BZD representaron el 22,80% (7.123) de los agentes tóxicos y 36,53% (6.769) de los medicamentos. Se registraron 21.452 consultas de presunta intoxicación en las cuales se vinculó a las BZD como agente tóxico implicado en 6.186 (28,80%). Se observó un predominio de intoxicaciones por BZD en adultos (4.578; 74,10%) y en el sexo femenino (4.600; 74,30%). La ingesta intencional de BZD fue la circunstancia de intoxicación más frecuente (89,54%). Clonazepam, diazepam y alprazolam fueron las BZD más frecuentemente implicadas. La totalidad de los casos severos (68; 1,09%) correspondieron a intoxicaciones mixtas, de los cuales cinco fueron fatales.

Conclusiones: la casuística nacional de intoxicaciones por BZD no difiere de las reportadas en series internacionales y sigue evidenciando el protagonismo de las BZD en las intoxicaciones medicamentosas agudas. Los datos muestran un alto número de intoxicaciones por este grupo terapéutico que involucra un alto porcentaje de población pediátrica y un bajo número de casos severos, lo que debe hacer centrar el problema desde el consumo y el tipo de uso como factores determinantes de la alta exposición a estos psicofármacos en nuestra población.

Palabras clave: BENZODIAZEPINAS
ENVENENAMIENTO

Key words: BENZODIAZEPINES
POISONING

* Asistente del Departamento de Farmacología y Terapéutica del Hospital de Clínicas, Facultad de Medicina, Universidad de la República. Uruguay.

† Profesora Adjunta del Departamento de Toxicología del Hospital de Clínicas, Facultad de Medicina, Universidad de la República. Uruguay.

‡ Profesora Agregada del Departamento de Farmacología y Terapéutica del Hospital de Clínicas, Facultad de Medicina, Universidad de la República. Uruguay.

§ Ayudante del Departamento de Farmacología y Terapéutica del Hospital de Clínicas, Facultad de Medicina, Universidad de la República. Uruguay.

¶ Profesora Directora del Departamento de Toxicología del Hospital de Clínicas, Facultad de Medicina, Universidad de la República. Uruguay.

** Profesor Agregado del Departamento de Farmacología y Terapéutica del Hospital de Clínicas, Facultad de Medicina, Universidad de la República. Uruguay.

†† Director del Departamento de Farmacología y Terapéutica del Hospital de Clínicas, Facultad de Medicina, Universidad de la República. Uruguay.

Correspondencia: Dra. Viviana Domínguez Trobo. Benito Blanco 3345, Apto. 303, CP11300. Montevideo, Uruguay. Correo electrónico: vidomingu@gmail.com

Conflicto de intereses: los autores declaran que no existen conflictos de intereses.

Recibido: 26/6/14

Aceptado: 10/11/14

Introducción

Desde su ingreso al mercado, en la década de 1960, el uso de las benzodiazepinas (BZD) ha experimentado un constante incremento basado en sus propiedades ansiolíticas, hipnóticas, sedantes y su amplio margen de seguridad en comparación con los barbitúricos⁽¹⁾. El perfil de efectos adversos y tóxicos es ampliamente conocido y se vinculan principalmente a la duración del tratamiento y la dosis. Los efectos adversos más frecuentes de las BZD son ataxia, debilidad muscular, cefalea, náuseas y vómitos. Entre los efectos que aparecen con el uso continuado se destacan los trastornos cognitivos, alteración de la conducta, desarrollo de dependencia y tolerancia. Además, las BZD aumentan considerablemente el riesgo de caídas y fracturas, sobre todo en mayores de 65 años, que constituyen una población de riesgo debido a la mayor susceptibilidad receptoral y a los cambios en los parámetros farmacocinéticos que determinan una menor eliminación de estos fármacos del organismo^(2,3).

Los síntomas más comunes de la intoxicación por BZD incluyen sedación, ataxia, somnolencia, disartria, nistagmus y pupilas mióticas o intermedias. La alteración del nivel de conciencia es progresiva, pero raramente llega al coma. La náusea y el vómito son más comunes en los niños. Ocasionalmente pueden observarse algunos efectos paradójicos como agresión, excitación, psicosis o deterioro neurológico importante, principalmente en ancianos y niños. La depresión respiratoria, la hipotermia o la hipotensión son poco frecuentes, pero pueden estar presentes en pacientes de edad avanzada, portadores de enfermedades crónicas o cuando se asocia etanol u otros psicofármacos. Prácticamente carecen de toxicidad sobre otros órganos y sistemas⁽²⁻⁵⁾.

La importancia de la alta exposición de este grupo terapéutico en la sociedad se ve reflejada, entre otros aspectos, en la frecuencia de las intoxicaciones por BZD, que representan entre 27% y 40% de las intoxicaciones por medicamentos según diferentes series internacionales⁽⁶⁻⁹⁾.

El objetivo de este trabajo fue describir el perfil epidemiológico de las intoxicaciones por benzodiazepinas en Uruguay.

Metodología

Se realizó un estudio observacional retrospectivo en el cual se identificaron, cuantificaron y analizaron todas las consultas de intoxicaciones que involucraron BZD registradas en el Centro de Información y Asesoramiento Toxicológico (CIAT) entre enero de 2010 y diciembre de 2011. Los registros se obtuvieron de la base de datos del sistema INTOX (Data Management System),

que permite ingresar la historia clínica generada en las consultas al médico de guardia del CIAT.

Se consideraron las siguientes variables:

- demográficas: edad y sexo;
- circunstancia de la intoxicación, definidas según clasificación utilizada por el CIAT: intencional o suicidio, accidental, delictiva (homicidio o maltrato químico), automedicación y error terapéutico. Se incluyeron además las consultas por eventos agudos que posteriormente fueron catalogados como reacciones adversas por medicamentos;
- severidad del evento: según criterios de la escala Poison Severity Score (PSS) de la Organización Mundial de la Salud, divididas en leves-moderadas y severas⁽¹⁰⁾;
- evolución de la intoxicación: catalogadas como fatales o no fatales;
- BZD implicadas: según denominación común internacional (DCI). Se incluyeron aquellos medicamentos que constituyen una combinación a dosis fijas (CDF) de BZD con antiespasmódicos, analgésicos, etcétera.

Para la descripción de las variables cualitativas se presentan los datos en su frecuencia absoluta y porcentaje para cada nivel de la variable en estudio.

A los fines del presente trabajo se considera "consulta toxicológica" a toda consulta recibida por los médicos del CIAT en forma telefónica o por interconsulta dentro del Hospital de Clínicas, y "agente tóxico" a cualquier sustancia que el médico del CIAT registra como asociada a la intoxicación.

Resultados

El total de agentes tóxicos involucrados en las consultas por intoxicaciones fue de 31.228, de los cuales 18.530 correspondieron a medicamentos de uso humano. Del total de medicamentos de uso humano, 9.487 correspondieron a psicofármacos y 354 a CDF. Las BZD representaron el 22,8% (7.123) de los agentes tóxicos y el 36,53% (6.769) de los medicamentos de uso humano (figuras 1 y 2).

Se registraron 21.452 consultas de presunta intoxicación en el CIAT, de las cuales se vinculó a las BZD como agente tóxico implicado en 6.186 (28,83%) de los casos. En 849 (3,95%) de los casos se observó más de un agente benzodiazepínico involucrado, en seis pacientes hasta cuatro BZD diferentes (tabla 1).

La mayoría de los pacientes eran de sexo femenino (4.600; 74,36%). Se registró un predominio de consultas de adultos mayores de 18 años (4.578; 74,00%) (tabla 2).

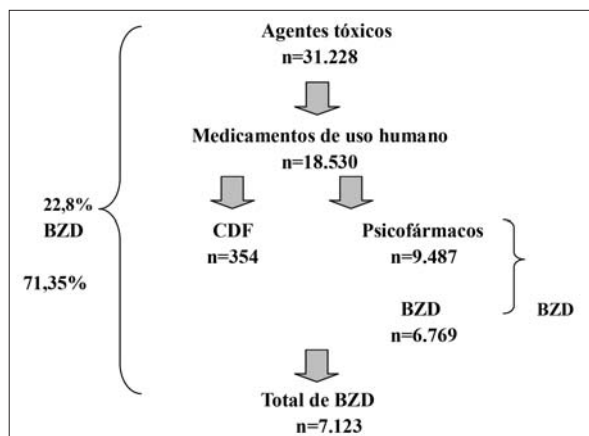


Figura 1. Agentes causantes de intoxicaciones agudas y lugar de las benzodiazepinas
BZD: benzodiazepinas, CDF: combinaciones a dosis fija que incluyen benzodiazepinas

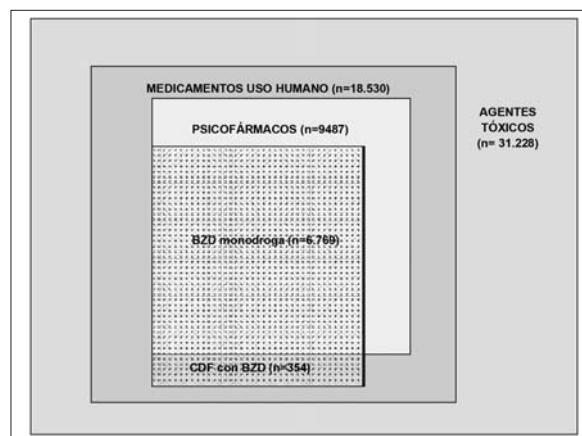


Figura 2. Lugar de las BZD entre los agentes causales de intoxicaciones agudas
BZD: benzodiazepinas; CDF: combinaciones a dosis fijas

Tabla 1. Distribución anual de los casos de intoxicación

	2010	2011	Total	
Nº casos totales/año	10.648	10.804	21.452	100,00%
Nº casos por BZD	3.158	3.028	6.186	28,83%
Nº casos c/2 o más BZD	428	421	849	3,95%

La ingesta intencional de BZD con fines de autoeliminación fue la circunstancia de intoxicación más frecuente (89,54%), siguiendo en orden de frecuencia los casos accidentales (8,66%) (tabla 3). Clonazepam, diazepam y alprazolam fueron las BZD más frecuentemente implicadas en los eventos de intoxicación registrados (tabla 4).

La mayoría de los casos (98,90%) se definieron como intoxicaciones de carácter leve-moderadas (tabla 5). La totalidad de los casos catalogados como severos (1,09%) correspondieron a intoxicaciones mixtas debido a la asociación con otros medicamentos o sustancias tóxicas y ocurrieron con fines de autoeliminación. La evolución a la muerte se observó en cinco pacientes con intoxicaciones severas donde se asociaron dos o más fármacos (antipsicóticos, anticonvulsivantes, hipoglucemiantes como biguanidas) además de las BZD. La mayoría de los casos severos ocurrieron en adultos (18-75 años), dentro de los cuales se encuentran estos cinco casos fatales.

Tabla 2. Distribución etaria de los casos de intoxicación por BZD

	Total 2010/11	
	n=6.186	%
Femenino	4.600	74,36%
Masculino	1.579	25,52%
≤18 años	1.521	24,58%
Lactantes	15	0,98%
Preescolares	415	27,28%
Escolares	342	22,48%
Adolescentes	749	49,24%
Adultos	4.578	74,10%
≥75 años	87	1,45%

Tabla 3. Circunstancias de intoxicación

	Total	n=6.186
Suicidio	5.539	89,54%
Accidental	536	8,66%
Automedicación	35	0,56%
Error terapéutico	34	0,54%
Delictiva	13	0,21%
Reacción adversa	23	0,37%

Tabla 4. Tipo de benzodiacepina implicada

2010	n=3.627		2011	n=3.496	
Clonazepam	1.075	29,63%	Clonazepam	1.007	28,80%
Diazepam	805	22,19%	Diazepam	703	20,10%
Alprazolam	608	16,76%	Alprazolam	588	16,81%
Flunitrazepam	452	12,46%	Flunitrazepam	520	14,87%
Bromazepam	313	8,62%	Bromazepam	253	7,23%
CDF	169	4,65%	CDF	185	5,29%
Lorazepam	136	3,74%	Lorazepam	158	4,51%
Benzodiacepinas s/d	35	0,96%	Midazolam	51	1,45%
Midazolam	33	0,90%	Benzodiacepinas s/d	30	0,85%
Bentazepam	1	0,02%	Oxazepam	1	0,02%

Tabla 5. Distribución por gravedad según edad

	<18 a	n= 1.521	Adultos	n= 4.578	≥75 a	n= 87	Total	n= 6.186
Severa	5	0,32%	62	1,35%	1	1,14%	68	1,09%
Leve - Moderada	1.516	99,67%	4.516	98,64%	86	98,85%	6.118	98,90%

Discusión

La frecuencia de las BZD como agentes tóxicos fue similar a la encontrada previamente en otros países, como España⁽¹¹⁾ y Australia⁽⁶⁾, pero superior a la hallada en Estados Unidos⁽¹²⁾.

Cuando se evalúa el rol de las BZD como causa de intoxicaciones agudas considerando exclusivamente los medicamentos de uso humano, los valores hallados son elevados, similares a los de otras series⁽⁶⁻⁹⁾. Asimismo, comparten como característica que ocurren en mujeres y que predomina la etiología intencional sobre la no intencional^(8,9,12,13).

De estos resultados se infiere que la exposición a BZD es riesgosa tanto en cantidad como en sus características.

Una cuarta parte de las intoxicaciones ocurrieron en menores de 18 años. Es necesario recordar que son muy pocas las situaciones en las que por indicación médica y fuera del ámbito hospitalario, es necesario el uso de este grupo terapéutico en pediatría, sobre todo considerando el uso en lactantes y preescolares⁽¹⁴⁾. Este dato puede ser reflejo de una exposición involuntaria, innecesaria y/o irracional de este grupo de individuos.

Tomando en cuenta que para las CDF que incluyen BZD existe mayor accesibilidad que para las dispensadas bajo receta controlada (receta verde), mayor probabilidad de autoconsumo y amplio uso, llama la atención que ocupen el sexto lugar de las intoxicaciones.

La combinación de dos o más BZD como agentes tóxicos ocurrió en un porcentaje considerable de individuos. Aunque no se conocen las condiciones de uso previo de las BZD en estos casos, entre las causas que pueden favorecer esta situación se destaca la mayor frecuencia de prescripción de dos o más BZD. El uso de más de una BZD tiene pocas indicaciones y generalmente no se justifica⁽³⁾.

Si bien los casos accidentales, por automedicación y con fines delictivos son muy poco frecuentes comparados con los casos voluntarios con fines de autoeliminación, también son ejemplo de exposición innecesaria y subrayan el problema de la falta de percepción de riesgo de la población, que accede con relativa facilidad tanto dentro como fuera del hogar a estos psicofármacos.

Por lo tanto, la exposición no solo es importante del punto de vista cuantitativo sino también por los potenciales riesgos que implica, vinculados a la irracionalidad del uso y a la falta de percepción de riesgo tanto por los

usuarios como por los prescriptores. Probablemente esto se enmarca en los conocidos procesos de medicalización y medicamentación de la sociedad que predisponen a la banalización del uso de medicamentos y a su resignificación⁽¹⁵⁾.

Las BZD más frecuentemente implicadas como agentes tóxicos fueron clonazepam, diazepam y alprazolam. Comparado con datos de los años 2000 y 2001 del CIAT, que mostraban a diazepam, bromazepam y flunitazepam como las BZD mayormente implicadas⁽¹⁶⁾, los nuevos hallazgos pueden ser reflejo de los cambios en los hábitos de prescripción de los médicos.

Más allá del alto número de intoxicaciones por BZD, solo 1% de todas las registradas fueron catalogadas como severas, y de estas solo cinco casos fueron fatales. Rara vez una intoxicación que implica BZD como único agente causa la muerte^(1,5), si bien suele ser frecuente que se encuentren involucradas en intoxicaciones severas en asociación con otros agentes. Esto se refleja en los resultados obtenidos, donde la totalidad de los casos severos implicaba la ingesta de BZD en asociación con otros medicamentos.

Los resultados de este estudio y el perfil toxicológico ya conocido de las BZD sugieren que deba enfocarse el problema desde la perspectiva de la exposición o acceso que tienen los individuos a estos medicamentos, y de si en todos los casos está o no debidamente justificado.

Es probable que prácticas de uso irracional por parte de los prescriptores y la percepción inadecuada del riesgo farmacológico por parte de los profesionales de la salud y de los usuarios contribuyan a este exceso de exposición a las BZD de nuestra sociedad.

Este perfil de riesgo analizado de las BZD desde las intoxicaciones a nivel nacional debería complementarse con el análisis del perfil de reacciones adversas recibidas en el Sistema Nacional de Farmacovigilancia del Ministerio de Salud Pública o a través de la realización de estudios de farmacovigilancia intensiva que evalúen los efectos adversos a largo plazo, sobre todo del punto de vista cognitivo y sobre los accidentes.

Las características del consumo de BZD han sido poco evaluadas en nuestro país. De los datos publicados podemos destacar que en un estudio de consumo realizado en la policlínica del hospital psiquiátrico de referencia entre el 2009 y 2010, el 87% de los pacientes retiraron al menos una BZD y 47% estuvieron tratados con BZD durante todo el período de estudio⁽¹⁷⁾. Un trabajo que describió el uso de psicofármacos en una policlínica comunitaria concluye que el 75% de los adultos mayores entrevistados utilizó psicofármacos en el último año⁽¹⁸⁾. Por otra parte, según datos de la quinta encuesta nacional de drogas, el 20,6% de la población estudiada

consumió alguna vez en la vida algún tipo de “tranquilizante o hipnótico”⁽¹⁹⁾.

Desde el observatorio de medicamentos del Departamento de Farmacología y Terapéutica se está realizando un análisis del consumo de BZD en Uruguay. Estos datos ayudarán a caracterizar la exposición.

Dentro de las limitaciones de este estudio se destaca la imposibilidad de obtener datos sobre otras características y evolución de las intoxicaciones debido a que fue un estudio retrospectivo y a los pocos años incluidos en el análisis. Para completar el perfil y evaluar una tendencia de este fenómeno sería necesario ampliar el número de años analizados.

Conclusiones

La casuística nacional de intoxicaciones por BZD no difiere de las reportadas en otras partes del mundo y sigue evidenciando el protagonismo de las BZD en las intoxicaciones medicamentosas agudas. Los datos muestran un alto número de intoxicaciones por este grupo terapéutico, que involucra un alto porcentaje de población pediátrica y un bajo número de casos severos. Esto debe hacer centrar el problema desde el consumo y el tipo de uso como factores determinantes de la alta exposición a estos psicofármacos en nuestra población.

Abstract

Introduction: the use of benzodiazepine has constantly increased since the 1960s. High exposure to this drug is evident in the large number of benzodiazepine poisoning cases, which represent between 27% and 40% of drug poisoning in international series, as well as in other factors.

Objective: to describe the epidemiological profile of benzodiazepine poisoning in our country.

Method: all consultations for poisoning involving benzodiazepine that was registered in the database of the Toxicology Assistance and Information Center from 2010 through 2011 were analysed.

Results: the total number of toxic agents involved in poisoning consultations was 31,228, 18,530 of which corresponded to drugs. Benzodiazepines accounted for 22.80% (7,123) of toxic agents and 36.3% (6,769) of drugs. Twenty one thousand 452 consultations for presumed intoxication which were associated to benzodiazepines as a toxic agent involved in 6,186 (28.20%) were registered. Benzodiazepine poisoning prevails in adults (4,578, 74.10%) and women (4,600, 74.30%). Intentional intake of benzodiazepines was the most frequent poisoning event (89.54%). Clonazepam, diazepam and alprazolam were the benzodiazepines involved more often. All acute cases (68, 1.09%) corresponded to combined poisoning, five of which resulted in death.

Conclusions: national poisoning casuistic for benzodiazepine matches those reported in international series and still evidences the major role played by benzodiazepines in acute drug poisoning. Data reveal a large number of intoxications involving this therapeutic drug that includes a high percentage of children and a low number of acute cases, what suggests we should focus on consumption and use and type of use as determining factors of the high exposure to these psychiatric drugs in our population.

Resumo

Introdução: desde a década de 1960 o uso das benzodiazepinas (BZD) vem aumentando constantemente. A alta exposição deste grupo farmacológico pode ser observada, entre outros aspectos, na frequência das intoxicações por BZD, que correspondem a 27%-40% das intoxicações por medicamentos em series internacionais.

Objetivo: descrever o perfil epidemiológico das intoxicações por benzodiazepinas no nosso país.

Metodologia: foram analisadas todas as consultas por intoxicações que incluíam BZD registradas na base de dados do CIAT (Centro de Informação e Assessoramento Toxicológico) no período 2010 - 2011.

Resultados: foram registradas 31.228 consultas por intoxicações por agentes tóxicos sendo 18530 devidas a medicamentos. As BZD estavam relacionadas com 22,80% (7.123) dos agentes tóxicos e 36,53% (6.769) dos medicamentos. Foram registradas 21.452 consultas de provável intoxicação sendo que as BZD estavam vinculadas como agente tóxico em 6.186 (28,80%). Foi observado um maior número de intoxicações por BZD em adultos (4.578, 74,10%) e em pessoas do sexo feminino (4.600, 74,30%). A ingestão intencional de BZD foi a circunstancia de intoxicação mais frequente (89,54%). Clonazepam, diazepam e alprazolam foram as BZD com maior incidência. Todos os casos graves (68, 1,09%) estavam relacionados com intoxicações mistas, sendo 5 deles fatais.

Conclusões: a casuística nacional de intoxicações por BZD não é diferente das relatadas em series internacionais e mostra o protagonismo das BZD nas intoxicações medicamentosas agudas. Os dados mostram um alto número de intoxicações por este grupo terapêutico que relacionado a uma alta porcentagem de população pediátrica e um número baixo de casos graves. Isto deveria fazer com que o problema seja estudado considerando o consumo e o tipo de uso como fatores determinantes da alta exposição a estes psicofármacos na nossa população.

Bibliografía

1. **Mihic S, Harris R.** Hipnóticos y sedantes. En: Brunton L, Lazo J, Goodman & Gilman: las bases farmacológicas de la terapéutica. 12 ed. México: McGraw Hill-Interamericana, 2012:457-80.
2. **Neutel CI.** The epidemiology of long-term benzodiazepine use. *Int Rev Psychiatry* 2005; 17(3):189-97.
3. **Catenaccio V, Sosa V, Danza A, López M, Speranza N, Tamosiunas G.** Promoviendo una prescripción racional de las benzodiazepinas. *Bol Farmacol* 2011; 2(4). Disponible en: http://www.boletinfarmacologia.hc.edu.uy/index.php?option=com_content&task=view&id=89&Itemid=60http://www.boletinfarmacologia.hc.edu.uy/index.php?option=com_content&task=view&id=89&Itemid=60. [Consulta: 29 enero 2015].
4. **Nogué S, Munné P, Bertrán A y Millá J.** Intoxicación aguda por benzodiazepinas. *Emergencias* 1989; 1(6):47-9.
5. **Lee DC, Ferguan KL. Sedatives-hypnotics.** En: **Nelson LS, Lewin NA, Howland MA, Hoffman RS, Goldfrank LR, Flomenbaum NE, eds.** *Goldfrank's toxicologic emergencies.* 9 ed. New York: McGraw Hill Education, 2010:1060-71.
6. **Buykx P, Loxley W, Dietze P, Ritter A.** Medications used in overdose and how they are acquired - an investigation of cases attending an inner Melbourne emergency department. *Aust N Z J Public Health* 2010; 34(4):401-4.
7. **Riquelme Rodríguez A, Burillo Putze G, Jiménez Sosa A, Hardisson de la Torre A.** Epidemiología global de la intoxicación aguda en un área de salud. *Aten Primaria* 2001; 28(7):506-7.
8. **Guevara Serrano J, Torres Bondía F, Ortega García P, Fernández Villalba E, López Briz E, Carmona Ibáñez G.** Estudio de las autoagresiones medicamentosas atendidas en urgencias de un hospital general durante un período de seis años. *Farm Hosp* 2000; 24(4):248-52.
9. **Torres N, Moscoloni N, Guerrero LM, Piola JC.** Análisis de correspondencias múltiples y clasificación de coordenadas factoriales para caracterizar autointoxicaciones intencionales atendidas en SERTOX, Rosario, Argentina entre los años 2000 y 2009. *Retel* 2003; 41:12-38. Disponible en: http://www.sertox.com.ar/img/item_full/41002c.pdf. [Consulta: 29 enero 2015].
10. **Persson HE, Sjöberg GK, Haines JA, Pronczuk de Garbino J.** Poisoning severity score: grading of acute poisoning. *J Toxicol Clin Toxicol* 1998; 36(3):205-13.
11. **González Fernández D, Alonso-Fernández M.** Intoxicaciones agudas en un Servicio de Urgencias: estudio descriptivo en el área Sanitaria III de Asturias. *Rev Toxicol* 2009; 26:122-7.
12. **Bronstein AC, Spyker DA, Cantilena LR Jr, Rumack BH, Dart RC.** 2011 Annual report of the American Association of Poison Control Centers' National Poison Data System (NPDS): 29th Annual Report. *Clin Toxicol (Phila)* 2012; 50(10):911-1164.

13. **Uruguay. Ministerio de Salud Pública. División de Epidemiología.** Informe sobre las intoxicaciones agudas 2005-2009. Montevideo: MSP, 2010. Disponible en: http://www2.msp.gub.uy/ucepidemiologia_6195_1.html. [Consulta: 29 enero 2015].
14. **Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.** Ficha técnica: diazepam. Disponible en: http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/40959/FT_40959.pdf. [Consulta: junio 2014].
15. **Orueta Sánchez R, Santos Rodríguez C, González Hidalgo E, Fagundo Becerra EM, Alejandro Lázaro G, Carmona de la Morena J, et al.** Medicalización de la vida. Rev Clín Med Fam 2011; 4(2):150-61.
16. **Uruguay. Universidad de la República. Facultad de Medicina. Hospital de Clínicas. Departamento de Toxicología. Centro de Información Toxicológica.** Informe Anual Años 2000-2001. Montevideo: CIAT, 2001.
17. **Mato M, Toledo M, Olmos I, Frontini M, Nan M, Parpal F, et al.** Estudio de consumo de benzodiazepinas en la Policlínica Psiquiátrica del Hospital Vilardebó. Rev Psiquiatr Urug 2012; 76(1):25-34.
18. **García G, Vignolo J, Contera M, Murillo N.** Consumo de psicofármacos en el Centro de Salud Sayago: Montevideo, 1998. Rev Méd Urug 2002; 18(2):154-60.
19. **Uruguay. Junta Nacional de Drogas.** Quinta Encuesta Nacional en Hogares sobre Consumo de Drogas: informe de investigación mayo 2012. Montevideo: JND, 2012. Disponible en: http://www.infodrogas.gub.uy/images/stories/pdf/v_enc_hogares_2011.pdf. [Consulta: 29 enero 2015].