

NOVEDADES TERAPÉUTICAS 2012 (II)

Laura Diego, Laia Robert

Centro de Información de Medicamentos de Cataluña
(CedimCat)

Introducción

Este boletín es el segundo de los dos números que se publican cada año sobre una selección de los nuevos medicamentos comercializados en nuestro entorno y tiene como objetivo presentar de manera sintética la información disponible, además de presentar el posible posicionamiento dentro de la terapéutica.

La selección de medicamentos a revisar se hace valorando el interés que puedan tener para los profesionales sanitarios, bien por ser el primero de un nuevo grupo, por su potencial impacto en la práctica clínica o precisamente por lo contrario, no añadir valor al arsenal terapéutico disponible. En esta ocasión se han seleccionado tres medicamentos comercializados durante el segundo semestre de 2012: **bromuro de aclidinio**, el segundo antagonista muscarínico de larga duración (LAMA, por sus siglas en inglés) disponible en nuestro entorno después de bromuro de tiotropio; **linagliptina**, un inhibidor de la DDP-4 para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2; y **fidaxomicina**, el primero de un nuevo grupo de antibióticos llamados macrocíclicos, indicado para el tratamiento de diarrea por *Clostridium difficile*. El último medicamento que incluye nuestra selección, **colagenasa de *Clostridium histolyticum***, a pesar de no haberse comercializado tan recientemente, es el primer medicamento autorizado para el tratamiento de la contractura de Dupuytren.

Tal y como se hizo en los números anteriores, estas revisiones son breves y, aunque se abordan las características principales del medicamento, como eficacia clínica, perfil de seguridad y posible lugar en terapéutica, se recomienda consultar las referencias bibliográficas de cada medicamento para obtener información adicional.

Bromuro de aclidinio

Nombre comercial: Eklira Genuair[®]▲

Laboratorio: Almirall S.A.

Acción farmacológica: antagonista selectivo competitivo de los receptores muscarínicos

Presentaciones:

- Eklira Genuair[®] 322 mcg/dosis, polvo para inh, inhalador 60 dosis

PVP: 47,61€

Condiciones de dispensación: receta médica y aportación reducida

Grupo terapéutico: R03BB05, anticolinérgicos

Indicación aprobada: tratamiento broncodilatador de mantenimiento para aliviar los síntomas en pacientes adultos con enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) es una neumopatía que se caracteriza por la presencia de una obstrucción crónica y poco reversible al flujo aéreo, causada principalmente por la reacción inflamatoria al humo del tabaco.¹ Es un trastorno pulmonar progresivo asociado a una morbilidad y mortalidad importante^{2,3} y se estima que, en nuestro entorno, un 10,2% de la población entre 40 y 80 años padece esta enfermedad que causa aproximadamente 18.000 muertes anuales.²

Bromuro de aclidinio es el segundo antagonista muscarínico de larga duración indicado como tratamiento de mantenimiento de la EPOC. La dosis aprobada es de 400 mcg (equivalente a 322 mcg de aclidinio) administrada dos veces al día a través de un inhalador multidosis de polvo seco (Genuair[®]). Este fármaco no requiere ajuste de dosis en ancianos ni en pacientes con insuficiencia renal o hepática.⁴

Eficacia clínica

La evidencia de eficacia clínica de bromuro de aclidinio en la EPOC se basa en dos estudios de fase III de diseño similar: uno de 24 semanas de duración (ATTAIN, n = 828) y el otro de 12 semanas (ACCORD COPD I, n = 561), en los que se ha comparado la administración de este fármaco (200 ó 400 µg/12 h) con placebo.^{5,6} Ambos estudios incluyeron pacientes de más de 40 años con EPOC moderada o grave (según la clasificación GOLD), y permitieron el uso de corticoides, teofilina y salbutamol como medicación de rescate. La variable principal de eficacia en ambos estudios fue el cambio en el volumen espirado máximo en el primer segundo de espiración forzada (FEV1, por sus siglas en inglés) antes de la primera dosis matinal. En el estudio ATTAIN, el cambio en FEV1 respecto al valor basal fue significativamente superior en el grupo de bromuro de aclidinio 400 mcg/12 horas que en el grupo placebo (diferencia de 128 ml; IC 95%: 85, 170 ml; p < 0,0001). Los resultados también fueron similares en el estudio ACCORD COPD I (diferencia de 124 ml; IC 95%: 83, 164 ml, p < 0,0001).

Aclidinio también demostró que mejora la media del FEV₁ en el valor pico respecto al basal. Además, una mayor proporción de pacientes tratados con este fármaco experimentaron mejoras en la disnea y la calidad de vida (según la puntuación del cuestionario respiratorio de St. Georges Respiratory, SGRQ).⁵

En cuanto a las exacerbaciones de la EPOC, la frecuencia de éstas fue más baja en el grupo de pacientes tratados con bromuro de aclidinio 400 mcg/12 h (11,8%) respecto al grupo tratado con placebo (15,6%).

También se dispone de un tercer estudio no publicado (ACCORD II), de 12 semanas de duración y con un diseño similar a los anteriores. Según la EMA, los resultados de este estudio se consideran en línea con los obtenidos en los otros dos, aunque las diferencias observadas fueron menores y no alcanzaron el umbral de relevancia clínica.⁴

Perfil de seguridad

El bromuro de aclidinio se ha tolerado bien en los estudios disponibles y en general presenta una baja biodisponibilidad.^{3,7} Los efectos adversos que se han notificado durante la administración de este fármaco son: dolor de cabeza (6,6%) y nasofaringitis (5,5%).^{8,9} Como los otros fármacos anticolinérgicos inhalados, aclidinio puede provocar efectos antimuscarínicos como sequedad de boca, retención urinaria e incremento de la presión intraocular. Sin embargo, se ha observado que este tipo de efectos adversos eran similares entre aclidinio y placebo.^{8,10}

De manera general, todos los fármacos anticolinérgicos deben administrarse con precaución en pacientes con glaucoma de ángulo cerrado, hiperplasia prostática y obstrucción del cuello de la vejiga.

En cuanto a los efectos anticolinérgicos en el sistema cardiovascular, la ficha técnica de este fármaco indica que se debe utilizar con precaución en pacientes con antecedentes de infarto de miocardio reciente (últimos 6 meses), angina inestable, arritmia de nueva aparición diagnosticada en los últimos 3 meses o hospitalización por insuficiencia cardíaca en los últimos 12 meses.^{2,4} Teniendo en cuenta que en algunos estudios se ha encontrado relación entre el uso de fármacos anticolinérgicos inhalados y eventos cardiovasculares, se ha puesto en marcha un estudio post-autorización para evaluar esta cuestión en relación al bromuro de aclidinio.^{10,11}

Lugar en terapéutica

La base del tratamiento sintomático de la EPOC estable son los fármacos broncodilatadores de larga

duración: fármacos agonistas β₂-adrenérgicos (salmeterol, formoterol y indacaterol, denominados en inglés LABA) y fármacos antagonistas muscarínicos (LAMA) como el bromuro de tiotropio. En función de los síntomas, la gravedad y las exacerbaciones, se puede añadir otros medicamentos como corticosteroides inhalados, teofilina, inhibidores de la fosfodiesterasa IV o mucolíticos.^{1,12}

Hasta ahora, el único LAMA autorizado para el tratamiento de la EPOC era el bromuro de tiotropio de administración única diaria. Actualmente no se dispone de datos que comparen directamente bromuro de aclidinio y bromuro de tiotropio u otros LABA. Sin embargo, los datos relacionados con los efectos en la función pulmonar y el estado del paciente, obtenidos a partir de algunas comparaciones indirectas, son similares a los de bromuro de tiotropio.⁷

Aunque en principio ha sido un fármaco bien tolerado y ha mostrado efectos beneficiosos sobre el FEV₁, hay que tener en cuenta que faltan datos de eficacia y seguridad a largo plazo, ya que los estudios son de corta duración y tampoco se dispone de evidencia sobre los efectos en las exacerbaciones de la EPOC o ingresos en el hospital.⁹ Sin embargo, bromuro de aclidinio ofrece algunas ventajas en pacientes en los que está indicada la terapia con LAMA, por ejemplo: el inhalador multidosis de polvo seco (Genuair®) podría ser más fácil de usar que las terapias alternativas (aunque en general, para los pacientes con EPOC el manejo de estos inhaladores es dificultoso y frecuentemente requieren el uso de cámaras de inhalación); la administración dos veces al día conlleva una broncodilatación nocturna más sostenida si se compara con el uso de bromuro de tiotropio por la mañana; en estudios indirectos se ha observado que los efectos antimuscarínicos, como la sequedad de boca, serían menos frecuentes que en el caso de bromuro de tiotropio, y con un precio inferior respecto a este otro LAMA.^{7,9}

En relación con el posicionamiento de algunos de los organismos oficiales, el *Scottish Medicines Consortium* (SMC) ha aceptado el uso de este fármaco en el sistema de salud escocés, como tratamiento broncodilatador de mantenimiento para aliviar los síntomas en pacientes adultos con EPOC. Por otra parte, el NICE indica la necesidad de publicar estudios comparativos de larga duración con alternativas terapéuticas y de momento, en cuanto a su prescripción recomienda considerar la evidencia disponible, el perfil de seguridad y el coste de este fármaco respecto a otros tratamientos para la EPOC, además de considerar los factores individuales de cada paciente.¹³ En nuestro entorno, de momento se dispone del informe de posicionamiento terapéutico de este fármaco realizado por la AEMPS, en el que se concluye que «los datos disponibles no permiten concluir que haya diferencias clínicas relevantes en eficacia, seguridad o cumplimiento terapéutico con otros anticolinérgicos».

Principio activo	Presentación	PVP IVA (€)	Posología
Bromuro de aclidinio ▲Eklira Genuair®	322 mcg/dosis, polvo para inh, 1 inhalador 60 dosis	47,61	1 inhalación/12 h
Bromuro de tiotropio Spiriva®	18 mcg, 30 cápsulas + dispositivo HandiHaler® polvo	52,76	1 cápsula (18 mcg)/24h

Fuente de información: BOT

inhalados autorizados como Spiriva® (bromuro de tiotropio), mientras que no hay datos comparativos con ATROVENT® (bromuro de ipratropio).»²

Bibliografía

1. Guía de práctica clínica. Malaltia pulmonar obstructiva crònica. ICS [Internet]. [Accedido: 7 de enero de 2013]. Disponible en: <http://www.gencat.cat/ics/professionals/guies/mpoc/docs/Guia%20breu%20MPOC%20A-4%20FILMAR.pdf>
2. Informe de posicionamiento terapéutico de Bromuro de Acilidinio. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Diciembre de 2012. [Internet]. [Accedido: 7 de enero de 2013]. Disponible en: http://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/PT_acilidinio-PT_V1_15102012.pdf
3. Frampton JE. Acilidinium: in chronic obstructive pulmonary disease. *Drugs* 2012;72(15):1999-2011.
4. European Medicines Agency - Find medicine - Eklira Genuair [Internet]. [Accedido: 7 de enero de 2013]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002211/human_med_001571.jsp&mid=WC0b01ac058001d124
5. Jones PW, Singh D, Bateman ED, Agustí A, Lamarca R, De Miguel G, et al. Efficacy and safety of twice-daily acilidinium bromide in COPD patients: the ATTAIN study. *Eur Respir J*. 2012;40(4):830-6.
6. Kerwin EM, D'Urzo AD, Gelb AF, Lakkis H, Garcia Gil E, Caracta CF. Efficacy and safety of a 12-week treatment with twice-daily acilidinium bromide in COPD patients (ACCORD COPD I). *COPD* 2012;9(2):90-101.
7. Gupta V, Singh D. Acilidinium bromide for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Expert Rev Respir Med*. 2012;6(6):581-8.
8. Acilidinium bromide. MTRAC. 2012 [Internet]. [Accedido: 7 de enero de 2013]. Disponible en: <http://www.keele.ac.uk/media/keeleuniversity/fachealth/fachealthsop/mtrac/documents/summary/Acilidinium%20SUM%20final.pdf>
9. Acilidinium bromide for Chronic Obstructive Pulmonary Disease. RDTc. NHS. Octubre de 2012 [Internet]. [Accedido: 7 de enero de 2013]. Disponible en: http://www.nyrtdc.nhs.uk/docs/nde/NDE_117_Acilidinium.pdf
10. Acilidinium Bromide (Tudorza Pressair) for COPD. *Med Lett Drugs Ther* 2012; 54(1405):99-100.
11. Singh S, Loke YK, Furberg CD. Inhaled anticholinergics and risk of major adverse cardiovascular events in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2008;300(12):1439-50.
12. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2011 [Internet]. [Accedido: 8 de enero de 2013]. Disponible en: http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLD_Report_2011_Feb21.pdf
13. ESNM8: Chronic obstructive pulmonary disease: acilidinium bromide. NICE. 2012 [Internet]. [citado: 8 de enero de 2013]. Recuperado a partir de: <http://publications.nice.org.uk/esnm8-chronic-obstructive-pulmonary-disease-acilidinium-bromide-esnm8/>

Colagenasa de Clostridium Histolyticum

Nombre comercial: ▲Xiapex®

Laboratorio: Pfizer Limited

Acción farmacológica: formulación enzimática que hidroliza el colágeno

Presentaciones:

- Xiapex® 0,9 mg vial en polvo + vial disolvente **PVP:** 812,15 €

Condiciones de dispensación: uso hospitalario

Grupo terapéutico: M09AB02, otros fármacos para desordenes del sistema musculoesquelético - enzimas.

Indicación aprobada: tratamiento de la contractura de Dupuytren en pacientes adultos que presentan cuerda palpable.

La contractura de Dupuytren (CD) es un trastorno fibroproliferativo que cursa con un adelgazamiento de la piel palmar y la aparición de nódulos de colágeno que se fijan a la piel y la fascia de la mano. Estos nódulos pueden crecer y formar cuerdas que provocan una flexión progresiva de las articulaciones metacarpofalángica (MF) e interfalángica proximal (IFP). Se trata de un trastorno benigno pero que puede conllevar una incapacidad considerable.¹

Hasta la reciente comercialización de Xiapex®, el único tratamiento eficaz disponible para el tratamiento de esta enfermedad era la cirugía. Este fármaco, que se administra localmente en las cuerdas palmares, es una formulación de dos enzimas colagenasas obtenidas de la bacteria *Clostridium histolyticum* que hidrolizan el colágeno y causan la ruptura de la cuerda.^{1,3} La dosis recomendada es de 0,58 mg por

inyección y cuerda, y el volumen reconstituido que debe administrarse depende del tipo de articulación a tratar. Hay que realizar la extensión de los dedos 24 horas tras la administración del fármaco, para facilitar la rotura de la cuerda. Si la respuesta no ha sido satisfactoria se puede repetir la administración tras 4 semanas y repetirlo como máximo tres veces, manteniendo ese mismo intervalo de tiempo.²

Eficacia clínica

La eficacia clínica de la formulación de colagenasa de *Clostridium histolyticum* se basa en dos ensayos clínicos similares, comparativos con placebo, doble ciego y de 90 días de duración (CORD I y CORD II).^{4, 5} En estos estudios se reclutaron 308 y 66 pacientes, respectivamente, con CD como mínimo en un dedo, de 20° a 100° en las articulaciones MF o de 20° a 80° en las IFP, con cuerda palpable e incapacidad colocar los dedos afectados y la mano plana sobre la mesa. En ambos estudios se estratificaron a los pacientes en función de la gravedad de la articulación principal afectada y se aleatorizaron a recibir 0,58 mg del fármaco o placebo. Al día siguiente de la administración se permitió la manipulación de las articulaciones tres veces con un procedimiento estandarizado para ayudar a la ruptura de las cuerdas. Adicionalmente, los pacientes tuvieron que dormir con una férula durante 4 meses. En ambos estudios se definió un ciclo como el proceso comprendido por la inyección, la manipulación posterior y los 30 días de seguimiento, y se permitieron hasta tres ciclos de tratamiento por cuerda. La variable primaria de eficacia fue la reducción de la contractura en la articulación principal hasta 0° 5° de la extensión completa 30 días después de la inyección.

En el estudio CORD I se administraron 741 inyecciones (444 de fármaco y 297 de placebo) y en el 64% de las articulaciones tratadas con colagenasa se observó una reducción de 0° 5° en la extensión completa, respecto al 6,8% de las tratadas con placebo ($p < 0,001$).⁴

En el segundo estudio CORD II, con sólo 66 pacientes, también se observó que un mayor porcentaje de articulaciones tratadas con el fármaco presentaron reducciones en la contractura de hasta 0° 5° con respecto a la normalidad después de 30 días de la última inyección (44,4% respecto al 4,8% con placebo; $p < 0,001$). Cuando se estratificaron los resultados por tipo de articulación, éstos sólo fueron significativos en el caso de las articulaciones principales que implican la MF (65% respecto al 9%; $p = 0,0003$).⁵

Recientemente se han publicado los datos a tres años de un estudio de seguimiento a largo plazo de los pacientes tratados con este fármaco. Concretamente, se incluyen datos de 1.080 articulaciones (648 MF y 432 IFP; $n = 643$ pacientes). De estas articulaciones, 623 consiguieron reducir la contractura hasta 0° 5° respecto a la normalidad en los estudios iniciales. Se han observado recurrencias en un 35% de las articulaciones (217 de 623) y esta tasa fue más alta en las articulaciones IFP (56%) que en las MF (27%). Los autores indican que las tasas de recurrencia son similares a las de otros tratamientos estándares. Se

ha observado también que de las 301 articulaciones que inicialmente corrigieron parcialmente la contractura, un 50% no ha mostrado resultados duraderos.⁶

Perfil de seguridad

Aproximadamente, el 97% de los pacientes que recibieron colagenasa de *Clostridium histolyticum* en el primer estudio, y cerca del 100% en el segundo, notificaron como mínimo un efecto adverso relacionado con el tratamiento.^{1,4,5} Sin embargo, la mayoría de los efectos adversos observados fueron de intensidad leve a moderada, remitieron entre 1 y 2 semanas después de la inyección y estaban relacionados principalmente con la misma inyección o con el procedimiento posterior de manipulación.⁷ Entre los efectos adversos relacionados con la administración del fármaco se describieron: edema, hematoma, hemorragia y dolor. Otros efectos adversos descritos en un 10% de los pacientes han sido linfadenopatía, prurito, hematomas y dolor en la extremidad.¹

La mayoría de los pacientes tratados con este fármaco ha desarrollado anticuerpos contra la colagenasa, pero parece que no hay ninguna correlación entre el desarrollo de estos anticuerpos y la respuesta clínica o la aparición de efectos adversos.³

La ficha técnica indica que se debe administrar este fármaco con precaución en pacientes con trastornos de la coagulación o en los que reciben medicación anticoagulante, porque un porcentaje alto de los pacientes de los ensayos clínicos ha presentado hematomas y hemorragias. En este sentido, se permite el uso diario de ácido acetilsalicílico (hasta 150 mg/día), pero no se recomienda el uso de anticoagulantes los 7 días anteriores a la inyección. Tampoco se recomienda su administración en pacientes que han recibido tetraciclinas durante los 14 días anteriores a la inyección, ya que en estudios in vitro se ha observado que los derivados de estos antibióticos inhiben la degradación de colágeno.^{1,2}

Lugar en terapéutica

El objetivo del tratamiento de la CD es la mejora de la flexibilidad de los tendones flexores y la elección de este tratamiento depende de la gravedad de la enfermedad. En los pacientes con síntomas leves se recomienda que realicen ejercicios de estiramiento de las articulaciones afectadas y se recomienda el uso de guantes especiales. La administración de corticoides con triamcinolona y lidocaína puede ser útil en casos de dolor local o crecimientos nodulares rápidos. En los casos moderados a graves, el tratamiento estándar es la cirugía (fasciectomy abierta) y también la fasciotomía percutánea.⁸

La colagenasa de *Clostridium histolyticum* es el primer y único fármaco comercializado para el tratamiento de la CD. En los estudios disponibles, este fármaco ha demostrado ser más eficaz que placebo en la reducción de la contractura en pacientes con cuerda palpable. Sin embargo, se debe tener en cuenta que este fármaco no se ha comparado con otras terapias activas como la cirugía, ni tampoco se han estudiado

los efectos de su administración en decisiones quirúrgicas posteriores. Por el momento no se dispone de datos de eficacia y seguridad a largo plazo, y el tiempo de seguimiento de los estudios después de la inyección se puede considerar corto, teniendo en cuenta la cronicidad de la enfermedad.¹

En relación con el coste, se estima que el tratamiento con este fármaco sería más barato que la mayoría de las opciones quirúrgicas y, teóricamente, su uso reduciría el número de pacientes que requieren cirugía. Sin embargo, no está claro cuántos pacientes tratados con este fármaco requerirán cirugía posteriormente.¹

El *Scottish Medicines Consortium* (SMC) ha aceptado el uso de la colagenasa de *Clostridium histolyticum* en el sistema de salud escocés, con las siguientes restricciones a tener en cuenta: uso como alternativa la fasciectomy en pacientes adultos con CD moderada, con cuerda palpable y con más de dos articulaciones afectadas, en los que no se considera adecuada la realización de una fasciotomía percutánea.³

Bibliografía

1. Xiapex for Dupuytren's contracture. Drug Ther Bull. 2011;49(12):138-41.
2. Ficha Técnica Xiapex [Internet]. [Accedido: 21 de diciembre de 2012]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002048/WC500103373.pdf
3. Collagenase clostridium histolyticum 0.9 mg powder and solvent for solution for injection (XiapexR). SMC. NHS. 2012 [Internet]. [Accedido: 21 de diciembre de 2012]. Disponible en: http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/DAD_collagenase_Xiapex_RESUBMISSION_FINAL_April_2012_Amended_30.05.12.pdf
4. Hurst LC, Badalamente MA, Hentz VR, Hotchkiss RN, Kaplan FT, Meals RA, et al. Injectable collagenase clostridium histolyticum for Dupuytren's contracture. N Engl J Med 2009;361(10):968-79.
5. Gilpin D, Coleman S, Hall S, Houston A, Karrasch J, Jones N. Injectable collagenase *Clostridium histolyticum*: a new nonsurgical treatment for Dupuytren's disease. J Hand Surg Am. 2010;35(12):2027-38.
6. Peimer CA, Blazar P, Coleman S, Kaplan FT, Smith T, Tursi JP, et al. Dupuytren Contracture Recurrence Following Treatment with Collagenase Clostridium Histolyticum (CORDLESS Study): 3-Year Data. J Hand Surg Am. 2013;38(1):12-22.
7. Colagenasa de *Clostridium histolyticum*. La Fe. Hospital Universitari i Politècnic. Noviembre de 2011 [Internet]. [Accedido: 8 de enero de 2013]. Disponible en: http://gruposdetrabajo.sefh.es/genesis/genesis/Documents/XIAPEX_HULF_11_2011.pdf
8. Bruce C Anderson, Rohit Aggarwal. Dupuytren's contracture. In UpToDate. Waltham, MA: Denise S. Basow; 2012.

Fidaxomicina

Nombre comercial:  Diflicir®

Laboratorio: Astellas Pharma Europe

Acción farmacológica: antibiótico macrocíclico

Presentaciones:

- Diflicir® 200 mg comprimidos recubiertos con película **PVP:** 1.618,15 €

Condiciones de dispensación: receta médica y dispensación hospitalaria

Grupo terapéutico: A07AA12, antidiarreicos, agentes antiinflamatorios/antiinfecciosos intestinales, antibióticos.

Indicación aprobada: tratamiento en adultos de infecciones por *Clostridium difficile*, también conocidos como diarreas asociadas a *C. difficile*.

Clostridium difficile es una bacteria grampositiva, anaeróbica y formadora de esporas. La diarrea por infección de *C. difficile*, es resultado del sobrecrecimiento de esta bacteria en el colon, generalmente asociada a la administración previa de antibióticos que modifican la flora gastrointestinal permitiendo su proliferación. La presentación clínica puede variar desde una diarrea leve hasta a una colitis pseudomembranosa fulminante, que en los casos graves puede causar la muerte. La incidencia y gravedad de la diarrea por *C. difficile* ha aumentado en los últimos años y en algunos países se ha asociado a una cepa

hipervirulenta llamada *North American Pulsed Field* de tipo 1 (NAP1/BI/027).^{1,3}

Fidaxomicina (Dificlir[®]) es el primero de una nueva clase de antibióticos macrocíclicos que inhibe la síntesis del RNA bacteriano e interfiere con la RNA polimerasa en un lugar distinto al de las rifamicinas. Presenta alta actividad frente a *C. difficile*, pero una actividad moderada frente a otros organismos, y por lo tanto preserva la flora gastrointestinal. La pauta de fidaxomicina autorizada para el tratamiento de la diarrea por *C. difficile* es de 200 mg/12 h durante 10 días. Aunque no se requiere ajuste de dosis en insuficiencia renal, se recomienda precaución en su prescripción en pacientes con insuficiencia renal grave e insuficiencia hepática moderada a grave.¹

Eficacia clínica

La eficacia y seguridad de fidaxomicina se ha estudiado en dos ensayos clínicos pivotales de no inferioridad, doble ciego y aleatorizados, con un protocolo idéntico en el que se comparó fidaxomicina y vancomicina oral en un total de 1.147 pacientes con diarrea por *C. difficile* moderada a grave.^{4,5} En ambos estudios, la variable primaria de eficacia ha sido la tasa de curación clínica, definida como menos de 3 deposiciones al día durante 2 días consecutivos. También se han estudiado otras variables secundarias como las tasas de recurrencia y de curación global. En ambos estudios, la administración de fidaxomicina 200 mg/12 h demostró una eficacia similar a vancomicina oral 125 mg/6 h, ambos fármacos administrados durante 10 días. En el primer estudio, no se encontraron diferencias en la tasa de curación clínica con fidaxomicina, que fue del 88,2% respecto al 85,8% de vancomicina.⁴ La tasa de recurrencia fue más baja en el grupo de pacientes tratados con fidaxomicina que en los tratados con vancomicina (15,4% y 25,3%, respectivamente; $p = 0,005$), excepto en el subgrupo de pacientes infectados con la cepa hipervirulenta NAP1/BI/027, que es la más difícil de tratar. Los resultados del segundo estudio, que incluía pacientes de Europa, confirmó la no inferioridad de fidaxomicina respecto a vancomicina con una tasa de curación clínica del 87,7% y 86,8%, respectivamente (IC 95%: -4,9 a 6,7%; $p = 0,754$). En este estudio, la tasa de recurrencia también fue más baja en el grupo de pacientes tratados con fidaxomicina que en los tratados con vancomicina, y en el caso del subgrupo de pacientes europeos estas tasas eran del 9,0% y 23,2%, respectivamente ($p = 0,011$).^{2,5}

Por el momento no se ha identificado resistencia a fidaxomicina ni tampoco se han identificado resistencias cruzadas con ninguno de los otros antibióticos, tales como betalactámicos, macrólidos, metronidazol, quinolonas, rifampicina y vancomicina.^{1,2}

Perfil de seguridad

En general, fidaxomicina se ha tolerado bien en los ensayos clínicos y la tasa de abandonos de los estudios ha sido del 5,9%. La absorción limitada después de la administración oral de fidaxomicina provoca

que los efectos adversos sean fundamentalmente de carácter gastrointestinal. Las reacciones adversas más frecuentemente notificadas son náuseas (2,7%), vómitos (1,2%) y estreñimiento (1,2%). Los pacientes con enfermedades inflamatorias del tracto gastrointestinal han sido excluidos de los ensayos clínicos y en estos se recomienda administrar el fármaco con precaución, ya que la absorción y el riesgo de efectos adversos sistémicos podría ser más alto en esta población.³

En los ensayos clínicos no se han encontrado diferencias en la incidencia de efectos adversos y parece que fidaxomicina presenta un perfil de seguridad similar al de vancomicina oral. Aunque se han puesto en marcha estudios sobre la administración repetida del tratamiento, de momento, no hay resultados disponibles.

Fidaxomicina y su metabolito principal son sustratos de la glicoproteína P y, por tanto, no se recomienda administrarlos junto con inhibidores potentes de la glicoproteína P (por ejemplo, ciclosporina, ketoconazol, verapamilo, etc.), ya que podría aumentar la concentración plasmática de fidaxomicina. Sin embargo, no se recomienda ningún ajuste de dosis.

Lugar en terapéutica

La diarrea por *C. difficile* es una enfermedad con una considerable morbilidad y mortalidad. La base de su tratamiento es metronidazol o vancomicina oral (en función de la gravedad de la enfermedad). Aunque los pacientes generalmente responden al tratamiento, la recurrencia es frecuente.⁶

Fidaxomicina es el primero de una nueva clase de antibióticos, los macrocíclicos, que se ha autorizado para el tratamiento de la diarrea inducida por *C. difficile*. Fidaxomicina ha demostrado una tasa de curación clínica similar a la de vancomicina oral en pacientes con diarrea por *C. difficile* no recurrente y menos recurrencias en los pacientes que no han sido infectados con la cepa hipervirulenta.⁷ Sin embargo, este antibiótico no se ha comparado con otros fármacos utilizados frecuentemente, como metronidazol.

Fidaxomicina se ha tolerado correctamente y sus efectos adversos están limitados por la baja absorción sistémica. Este fármaco presenta dos ventajas principales; la primera es que su pauta de administración es más cómoda que la de vancomicina oral, ya que se reduce el número de tomas de 4 a 2. Sin embargo, esta ventaja podría ser relativa si la administración es hospitalaria. La segunda ventaja es que presenta una absorción oral mínima, lo que podría conllevar un perfil de efectos adversos sistémicos mejor que el de metronidazol. Sin embargo, hay que tener en cuenta que se trata de un medicamento con un precio significativamente superior al de las alternativas disponibles.²

De momento, sólo disponemos de recomendaciones en el Reino Unido, donde se ha restringido su uso a la prescripción por especialistas en enfermedades infecciosas en determinadas poblaciones de pacien-

Medicamento	Pauta	Presentación (Precio)	Coste/tratamiento
Fidaxomicina (Dificlir®)	200 mg/12 h, 10 días	200 mg, 20 comprimidos	1.618,15 €
Metronidazol	500 mg/8 h, 14 días	250 mg, 20 comprimidos	7,10 €
Vancomicina oral*	125 mg/6 h, 14 días	Vancomicina oral EFG Polvo para solución 500 mg, (5,39 €)	75,46 €

(*) No hay comprimidos; se administra por vía oral.

tes con diarrea por *C. difficile* grave o recurrente en Gales, o sólo en el caso de la primera recurrencia en Escocia.^{8,9} Con la información disponible y el incremento considerable de precio que representa, hasta que no se publiquen recomendaciones sobre su posicionamiento terapéutico en nuestro entorno, se recomienda seguir utilizando los agentes considerados de primera línea y reservar su uso para aquellos pacientes en los que ha demostrado más beneficios, es decir, pacientes con alto riesgo de recurrencia, aunque de momento no queda claro cómo se les debe identificar en la práctica clínica.

Bibliografía

- European Medicines Agency. European Public assessment Report. Dificlir. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Public_assessment_report/human/002087/WC500119707.pdf. [Accedido: 21 de enero de 2013]
- London New Drugs Group. Disponible en: <http://www.nelm.nhs.uk/en/NeLM-Area/Evidence/Drug-Specific-Reviews/Fidaxomicin/>. [Accedido: 21 de enero de 2013]
- Drug and Therapeutics Bulletin. Fidaxomicin for the treatment of Clostridium difficile Infection. DTB. 2012;50(11):130-2.
- Louie TJ, Miller MA, Mullane KM, Weiss K, Lentnek A, Golan Y, et al. Fidaxomicin versus vancomycin for Clostridium difficile infection. N Engl J Med. 2011;364(5):422-31.
- Cornely OA, Crook DW, Esposito R, Poirier A, Somero MS, Weiss K, et al. Fidaxomicin versus vancomycin for infection with Clostridium difficile in Europe, Canada, and the USA: a double-blind, non-inferiority, randomised controlled trial. Lancet Infect Dis 2012;12(4):281-9.
- Crawford T, Huesgen E, Danziger L. Fidaxomicin: a novel macrocyclic antibiotic for the treatment of Clostridium difficile infection. Am J Health Syst Pharm. 2012;69(11):933-43.
- Fidaxomicin (Dificlir) for Clostridium difficile infection Med Lett Drugs Ther 2011;53(1373):73-74.
- All Wales Medicines Strategy Group. Final Appraisal Recommendation Advice No: 3712. Fidaxomicin (Dificlir). Disponible en: <http://www.wales.nhs.uk/sites3/Documents/3712/fidaxomicin%20%28Dificlir%29%20FAR.pdf>. [Accedido: 21 de enero de 2013]
- Scottish Medicines Consortium. Fidaxomicin. Disponible en: http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/fidaxomicin_Dificlir_FINAL_June_2012_for_website.pdf. [Accedido: 21 de enero de 2013]

Linagliptina

Nombre comercial: Trajenta®; Jentaduetto®

Laboratorio: Boehringer Ingelheim España

Acción farmacológica: hipoglucemiante inhibidor de la dipeptidil peptidasa-4

Presentaciones:

- Trajenta® 5 mg
30 comprimidos recubiertos **PVP: 59,95 €**
- Jentaduetto® linagliptina/metformina 2,5/850mg
60 comp recub **PVP: 65,57 €**
- Jentaduetto® linagliptina/metformina 2,5/1.000mg
60 comp recub **PVP: 65,57 €**

Condiciones de dispensación: receta médica, aportación reducida

Grupo terapéutico: A10BH05, hipoglucemiantes inhibidores de la dipeptidil peptidasa-4 (DPP-4)

Indicación aprobada: tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 para mejorar el control glucémico en adultos:

- como monoterapia
 - en pacientes controlados inadecuadamente con dieta y ejercicio, para ellos mismos, y para los que metformina no es adecuada debido a intolerancia o está contraindicada por insuficiencia renal.
- como tratamiento en combinación
 - con metformina cuando la dieta y el ejercicio, con metformina sola, no proporcionan un control glucémico adecuado;
 - con sulfonilurea y metformina cuando la dieta y el ejercicio, junto con el tratamiento dual con estos medicamentos, no proporcionan un control glucémico adecuado;

- con insulina, con metformina o sin ella, cuando esta pauta posológica sola, con dieta y ejercicio, no proporcione un control glucémico adecuado.

Los estudios poblacionales estiman que la prevalencia de diabetes mellitus tipo 2 (DM2), en personas de más de 30 años, varía entre un 10% y un 15%. La DM2 es una enfermedad compleja, en la que están implicados diferentes trastornos metabólicos como un déficit de secreción de insulina, la resistencia a esta hormona en los tejidos periféricos y un incremento de la producción de glucosa. La hiperglucemia provoca un aumento de la glicación de las proteínas, que conduce a la aparición de complicaciones microvasculares y macrovasculares, las cuales son las responsables de la morbilidad y mortalidad de la DM2.¹

Linagliptina (Trajenta®) es un nuevo inhibidor de la dipeptidil peptidasa 4 (DPP 4), enzima que inactiva las hormonas incretinas activas (GLP-1 y GIP), que se liberan en el intestino en respuesta a las comidas y incrementan la secreción de insulina, reducen la de glucagón y provocan una disminución de la glucemia.^{1,2} Linagliptina se ha autorizado en monoterapia y en terapia combinada (véase la indicación completa en la ficha) a una dosis de 5 mg/día. Cuando linagliptina se utiliza en combinación con sulfonilurea o insulina, se valorará reducir la dosis de estos últimos fármacos para disminuir el riesgo de hipoglucemia. No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal.²

Eficacia clínica

Del extenso programa clínico de linagliptina, hay cuatro ensayos clínicos fundamentales que avalan la autorización de comercialización. Estos son estudios aleatorizados, doble ciego, comparativos con placebo y evaluaron las reducciones de HbA1c después de la administración de linagliptina 5 mg/día, en monoterapia o terapia combinada, respecto a placebo durante 24 semanas.^{3,6} En monoterapia, linagliptina 5 mg/día mostró una diferencia estadísticamente significativa en la reducción de HbA1c de -0,69% (IC 95%: -0,85 a -0,53; $p < 0,0001$) respecto a placebo.³ En los tres estudios con terapia combinada, linagliptina logró reducciones de HbA1c estadísticamente significativas. En el estudio de terapia dual con metformina ($n = 701$), la diferencia en la reducción media de HbA1c fue de -0,64% (IC 95%: -0,78 a -0,50; $p < 0,0001$) cuando se añadió linagliptina 5 mg/día o placebo en aquellos pacientes que no conseguían un control óptimo de la enfermedad con dosis de metformina superiores a 1.500 mg/día.⁴ Aunque en el estudio de terapia dual con pioglitazona ($n = 389$) la diferencia en la reducción media de HbA1c alcanzada en el grupo de pacientes tratados con linagliptina respecto al grupo placebo fue estadísticamente significativa (-0,51%, IC 95%: -0,71 a -0,30; $p < 0,0001$), la EMA consideró que esta diferencia no

era clínicamente relevante y finalmente no autorizó la indicación en terapia dual con pioglitazona.^{1,5} El estudio de triple terapia (n = 1058) mostró que la adición de linagliptina a metformina y una sulfonilurea comportaba una reducción media de HbA1c de un -0,72% en el grupo de pacientes tratados con linagliptina respecto a un -0,1% en el grupo placebo (IC 95%: -0,73 a -0,50; p <0,0001).⁶

Recientemente se ha publicado un estudio comparativo que muestra una eficacia similar entre linagliptina y glimepirida cuando se administran en terapia dual con metformina.⁷ En este ensayo clínico, de no inferioridad, 1552 pacientes que no alcanzaban un buen control glucémico con metformina se aleatorizaron a recibir linagliptina 5 mg o glimepirida (1-4 mg) una vez al día. Aunque los resultados a los dos años mostraron reducciones similares de HbA1c, -0,16% y -0,36% con linagliptina y glimepirida, respectivamente (diferencia de 0,20%, IC 97,5%: 0,09 a 0,30; p = 0,0004), la relevancia clínica de estas reducciones podría ser cuestionable.

Perfil de seguridad

En general, linagliptina se ha sido tolerado correctamente en los ensayos clínicos y la tasa de abandonos fue del 2,3%.² Las reacciones adversas más frecuentemente notificadas han sido cefalea, nasofaringitis y, menos frecuentemente, reacciones de hipersensibilidad, tos, pérdida de apetito, náuseas, vómitos y prurito.⁸ Linagliptina ha mostrado un efecto neutro sobre el peso.²

Aunque la incidencia de hipoglucemias ha sido baja (5% respecto al 2,4% con placebo), hay que tener en cuenta que el riesgo de hipoglucemia se incrementa cuando se añade un medicamento que aumenta la secreción de insulina.² De este modo, en el estudio con triple terapia se observó que la incidencia de hipoglucemia en el grupo de pacientes tratados con metformina y sulfonilurea era del 14,8%, mientras que esta incidencia aumentaba hasta el 22,7% cuando se añadía linagliptina.⁶

De igual modo que el resto de inhibidores de la DPP-4, parece que incrementa el riesgo de pancreatitis aguda y, en este sentido, se recomienda informar a los pacientes de los signos y síntomas de esta enfermedad.^{2,9} Aunque se dispone de una experiencia de uso de dos años, la seguridad a largo plazo de linagliptina, y en general los inhibidores de la DPP-4, aún no está bien establecida. Por el momento se

desconocen sus efectos cardiovasculares y también los efectos de la inhibición de la DPP-4 sobre la diferenciación celular y el sistema inmunitario, unos efectos que continúan generando ciertas reservas sobre su seguridad a largo plazo.⁸

Linagliptina es un inhibidor débil del CYP3A4 y un sustrato de la glicoproteína P. Por este motivo, los medicamentos inductores del CYP3A4 o de la glicoproteína P, como por ejemplo rifampicina, podrían reducir la concentración plasmática de linagliptina.²

Lugar en terapéutica

Metformina ha demostrado reducciones de HbA1c de un 1,5% a un 2,0%, y reducciones de un 30% a un 40% en mortalidad y complicaciones macrovasculares en pacientes con sobrepeso. Por este motivo, se considera el medicamento de elección en pacientes en los que las modificaciones del estilo de vida han sido insuficientes para controlar la glucemia. Las sulfonilureas han mostrado reducciones de HbA1c de un 1,5% a un 2,0% y se presentan como tratamiento alternativo en pacientes que no toleran metformina o en los que éste fármaco está contraindicado.¹

Linagliptina es el cuarto inhibidor de la DPP-4 que se comercializa en nuestro entorno, pero, a diferencia de otros inhibidores de la DPP-4, no se ha autorizado el uso en doble terapia con sulfonilureas o pioglitazona (véase tabla 1 con las asociaciones autorizadas para los diferentes inhibidores de la DPP-4). En los ensayos clínicos, linagliptina ha mostrado reducciones moderadas de HbA1c (inferiores al 1%) respecto a placebo, las cuales, aunque son similares a las de otros inhibidores de la DPP-4, son considerablemente inferiores a las que se consiguen con metformina o sulfonilureas. En un estudio comparativo, linagliptina, asociada a metformina, ha mostrado una eficacia similar a glimepirida. Aunque ha sido bien tolerada, su seguridad a largo plazo aún no está bien establecida y hay algunas incertidumbres en relación con sus efectos cardiovasculares y sobre el sistema inmunitario. Al igual que el resto de los inhibidores de la DPP-4, parece que puede incrementar el riesgo de pancreatitis y se debe tener especial precaución cuando se asocia con otros antidiabéticos, dado el incremento del riesgo de hipoglucemia.

Con la evidencia disponible, la falta de estudios comparativos y de resultados sobre la morbimortalidad, linagliptina se presenta como una opción más de tratamiento para los pacientes que no consiguen con-

Tabla 1. Indicaciones autorizadas de los inhibidores de la DPP-4

Medicamento	Sitagliptina	Vildagliptina	Saxagliptina	Linagliptina
Monoterapia	SI*	NO	NO	SI*
Terapia dual	Asociado a metformina	SI	SI	SI
	Asociado a una SU	SI	SI	NO
	Asociado a una glitazona	SI	SI	NO
Triple terapia	Con metformina y SU	SI	NO	SI
	Con metformina y glitazona	SI	NO	NO
Con insulina	SI	NO	NO	SI

SU: sulfonilurea

* Contraindicación o intolerancia a metformina

Fuente: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

trolar el valor de HbA1c con sulfonilureas o cuando éstas están contraindicadas o no son bien toleradas. Entre sus ventajas, cabe destacar que no requiere ajuste de dosis en casos de insuficiencia renal. Sin embargo, se debe recordar que hay alternativas disponibles que tampoco lo requieren (gliquidona, repaglinida o pioglitazona) y que podrían ser más apropiadas. Presenta un precio similar al de otros inhibidores de la DPP-4, pero superior al de sulfonilureas.

En el Reino Unido, el NHS galés no recomienda su uso, ya que consideran que las pruebas de eficacia no son bastante sólidas.¹⁰ Además, en Escocia se ha restringido su uso sólo a pacientes en los que las modificaciones del estilo de vida y la metformina se han mostrado insuficientes y en los que, además, la adición de una sulfonilurea no se considera apropiada.¹¹

Bibliografía

- Mata M, Cos FX, Morros R, Diego L, Barrot J, Berengue M, et al. Abordatge de la diabetis mellitus tipus 2 [En línea] Barcelona: Institut Català de la Salut, 2010. Guies de pràctica clínica, num. 15. Disponible en: <http://www.gencat.cat/ics/professionals/guies/diabetis/diabetis.htm>. [Accedido: 12 de enero de 2013]
- European Medicines Agency. European public assessment report. Trajenta. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002110/human_med_001482.jsp&mid=WC0b01ac058001d124. [Accedido: 12 de enero de 2013]
- Del Prato S, Barnett AH, Huisman H, Neubacher D, Woerle HJ, Dugi KA. Effect of linagliptin monotherapy on glycaemic control and markers of B-cell function in patients

with inadequately controlled type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *Diabetes Obes Metab.* 2011;13:258-67.

4. Taskinen MR, Rosenstock J, Tamminen I, Kubiak R, Patel S, Dugi KA, et al. Safety and efficacy of linagliptin as add-on therapy to metformin in patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Diabetes Obes Metab.* 2011;13(1):65-74.

5. Gomis R, Espadero RM, Jones R, Woerle HJ, Dugi KA. Efficacy and safety of initial combination therapy with linagliptin and pioglitazone in patients with inadequately controlled type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Diabetes Obes Metab* 2011;13:653-61.

6. Owens DR, Swallow R, Dugi KA, Woerle HJ. Efficacy and safety of linagliptin in persons with type 2 diabetes inadequately controlled by a combination of metformin and sulphonylurea: a 24-week randomized study. *Diabet Med.* 2011;28(11):1352-61.

7. Gallwitz B, Rosenstock J, Rauch T, Bhattacharya S, Patel S, von Eynatten M, et al. 2-year efficacy and safety of linagliptin compared with glimepiride in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin: a randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet* 2012;380(9840): 475-83.

8. Linagliptin/Metformin (Jentadueto) for Type 2 Diabetes. *Med Lett Drugs Ther* 2012;54(1390): 37-9.

9. Medicines and Health products Regulatory Agency. Dipeptidylpeptidase-4 inhibitors ('gliptins'): risk of acute pancreatitis. Drug Safety Update; 2012. Disponible en: <http://www.mhra.gov.uk/Safetyinformation/DrugSafetyUpdate/CON185628>. [Accedido: 12 de enero de 2013]

10. All Wales Strategy Medicines Group. Linagliptin: Final Appraisal Recommendation. Disponible en: <http://www.wales.nhs.uk/sites3/Documents/371/FAR%20linagliptin%20%28Trajenta%29%20FAR%20website.pdf>. [Accedido: 12 de enero de 2013]

11. Scottish Medicines Consortium. Linagliptin. Disponible en: http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/linagliptin_Trajenta_FINAL_December_2011_for_website.pdf [Accedido: 8 de diciembre de 2012]

Las autoras declaran que no tienen ningún conflicto de interés que pueda influir en las valoraciones objetivas y científicas del contenido de esta publicación.

Principio activo Nombre comercial	Presentaciones	PVP iva (€)	Pauta recomendada	Precio del tratamiento
Linagliptina ▲Trajenta®	5 mg 30 comp recub	59,95	5 mg/día	59,95 €
Sexagliptina ▲Onglyza®	5 mg 28 comp	55,95	5 mg/día	59,98 €
Sitagliptina ▲Januvia®, ▲Tesavel®, ▲Xelevia®	100 mg 28 comp 100 mg 56 comp	55,95 111,90	100 mg/día	59,94 €
Vidagliptina ▲Galvus®, ▲Jaira®	50 mg 28 comp 50 mg 56 comp	34,97 55,95	50 mg/12h	Entre 59,4 i 74,4 €/mes

Fecha de redacción: **Enero 2013**

En el próximo número: **Recomendaciones sobre el uso de desinfectantes en el ámbito sanitario**

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

Dirección: Carles Constante i Beitia.

Subdirección: Neus Rams i Pla.

Coordinación editorial: Xavier Bonafont i Pujol

Comité científico: Maite Alay, Rafael Albertí, Xavier Bonafont, Jordi Camarasa, Arantxa Catalán, Joan Costa, Laura Diego, Begoña Eguileor, Anna Feliu, M^a José Gaspar, Pilar López, Josep Manuel Llop, Rosa Madridejos, Eduardo Mariño, Carlos Martín, Laia Robert, Berta Sunyer, Amelia Troncoso.

Secretaria técnica: Adela Perisé i Piquer

Soporte técnico: CedimCat

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://www20.gencat.cat/portal/site/canalsalut/menuitem.366fae3f89ecc736ba963bb4b0c0e1a0/?vgnnextoid=f4ebac0b7120310VgnVCM2000009b0c1e0aRCRD&vgnnextchannel=f4ebac0b7120310VgnVCM2000009b0c1e0aRCRD&vgnnextfmt=default>

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

