

NOVEDADES TERAPÉUTICAS 2011 (1)

Laura Diego y Laia Robert

Centro de Información de Medicamentos de Cataluña
(CedimCat)

Introducción

Cada año se autorizan en nuestro entorno alrededor de veinte medicamentos nuevos; sin embargo, no todos ofrecen ventajas sobre las alternativas disponibles. Este Boletín revisa brevemente el posicionamiento en terapéutica de algunas de las novedades terapéuticas comercializadas durante el primer semestre del año 2011; un segundo número, que se publicará a finales de año, recogerá las novedades que salgan al mercado durante el segundo semestre. Como en ediciones anteriores, se han seleccionado los medicamentos que podrían resultar más interesantes para los profesionales sanitarios por el impacto potencial que tienen en la práctica clínica o en el gasto farmacéutico o por las ventajas que ofrecen en comparación con el resto de alternativas terapéuticas disponibles. En esta ocasión, se han seleccionado roflumilast, eltrombopag, febuxostat y saxagliptina. Las revisiones seguirán la estructura empleada en los números anteriores, en la que se recogen las principales características de cada medicamento, una breve evaluación de la evidencia disponible en las indicaciones aprobadas y las ventajas que presentan respecto a las alternativas, además del coste comparado. Sin embargo, cabe destacar que no se trata de una revisión exhaustiva, y, por este motivo, al final del documento se puede encontrar la lista de referencias bibliográficas con una selección de los artículos más relevantes.

Finalmente, debe tenerse en cuenta que son medicamentos nuevos, autorizados desde hace menos de cinco años. Todas las sospechas de reacciones adversas deben notificarse, especialmente con estos medicamentos, ya que constituyen una fuente de información importante sobre qué perfil de seguridad tienen.

Roflumilast

Nombre comercial: Daxas®

Laboratorio: Nycomed GmbH

Acción farmacológica: antiinflamatorio inhibidor de la fosfodiesterasa 4.

Presentación:

•Daxas® 500 µg 30 comprimidos

PVP: 57,84 €

Receta médica

Grupo terapéutico: R03DX, otros medicamentos para la enfermedad obstructiva pulmonar, de uso sistémico.

Indicaciones aprobadas: tratamiento de mantenimiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica grave (VEF1 postbroncodilatador inferior al 50%) asociado a bronquitis crónica en pacientes adultos con una historia frecuente de exacerbaciones y como complemento del tratamiento broncodilatador.

Roflumilast es un antiinflamatorio que inhibe la fosfodiesterasa 4 (PDE-4), enzima que se encuentra en las células inflamatorias. Se ha aprobado, a una dosis de 500 µg/día administrado por vía oral, conjuntamente con una terapia broncodilatadora, para el tratamiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) en pacientes con bronquitis crónica.¹⁻⁴

Eficacia clínica

Se han analizado cinco ensayos clínicos aleatorizados, doble ciego, en los que se evaluó la eficacia y la seguridad de roflumilast en más de 5.000 pacientes de más de 40 años y con EPOC moderada-grave durante un período de 6 a 12 meses. Las variables primarias de eficacia estudiadas fueron la función pulmonar, que se midió a través del cambio en el volumen espiratorio forzado en un segundo (VEF-1), y la tasa de exacerbaciones.

Los resultados de dos de estos ensayos, de diseño idéntico, se publicaron conjuntamente.⁵ Se aleatorizaron 3.096 pacientes con EPOC grave para recibir 500 µg de roflumilast o placebo diariamente durante 52 semanas. Durante el estudio, los pacientes continuaron el tratamiento con agonistas β2 de acción larga o fármacos anticolinérgicos de acción corta, y se les permitió utilizar agonistas β2 de acción corta de rescate. Sin embargo, los corticoides inhalados y los anticolinérgicos de acción larga no estaban permitidos. La media en el cambio de VEF-1 prebroncodilatador se incrementó en 40 mL con roflumilast y disminuyó en 9 mL con placebo ($p < 0,001$). También se observó una tasa inferior de exacerbaciones moderadas y/o graves en el grupo de roflumilast en comparación con el grupo placebo (1,14 vs 1,37 por año; RR = 0,83; IC 95% 0,75-0,92).

En otro estudio con 1.514 pacientes con EPOC grave o muy grave se comparó la eficacia de roflumilast (500 µg/día) con placebo. Se permitió el uso de corticosteroides inhalados y anticolinérgicos de acción corta si los pacientes ya los utilizaban, y también de salbutamol como medicación de rescate. A las 52 semanas, la media de VEF-1 postbroncodilatador aumentó en 12 mL en el grupo de roflumilast y disminuyó en 26 mL en el grupo de placebo ($p < 0,001$). Sin embargo, no se observaron diferencias significativas en la tasa de exacerbaciones moderadas o graves (0,86 por paciente y por año con roflumilast, y 0,92 por paciente y por año con placebo, $p = 0,451$).⁶

En una tercera publicación se incluyen los resultados de los otros dos estudios con el mismo diseño, y sólo difieren en que en uno el roflumilast (500 µg/día) se añadió a la terapia con salmeterol ($n = 933$) y en el otro con tiotropio ($n = 743$). En estos estudios no se permitió a los pacientes utilizar corticoides inhalados. En el primer estudio, después de 24 semanas, el VEF-1 prebroncodilatador se incrementó en 39 mL en el grupo con roflumilast y disminuyó en 10 mL en el grupo placebo ($p < 0,0001$). En el estudio del tiotropio, el VEF-1 se incrementó en 65 mL en los pacientes que recibieron roflumilast y disminuyó en 16 mL en los pacientes del grupo placebo ($p < 0,0001$). Por otra parte, la frecuencia en el número de exacerbaciones de la EPOC (leves, moderadas o graves) fue más baja en el grupo de roflumilast. El riesgo relativo (RR) de exacerbación fue de 0,82 (IC 95% 0,68-0,99) en el estudio con salmeterol y de 0,75 (IC 95% 0,59-0,95) en el de tiotropio.⁷

Perfil de seguridad

No se dispone de estudios que evalúen a largo plazo la tolerabilidad de roflumilast. En los ensayos clínicos, los efectos adversos notificados con más frecuencia fueron diarrea (10%), pérdida de peso (10%), nasofaringitis (6-7%), infecciones del tracto respiratorio superior (3-5%), dolor de cabeza (3%), náuseas (3-5%), disminución del apetito (3%), dolor de espalda

(2-4%), gripe (2-4%), hipertensión (2-4%) y bronquitis aguda (3-5%).^{2,5-8} A pesar de ser poco frecuentes, se han notificado algunos casos de tendencias y/o comportamientos suicidas, y por este motivo no es recomendable administrar este fármaco a pacientes con una historia previa de depresión asociada a ideas suicidas.⁸

Este fármaco está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave, y no se debe iniciar el tratamiento o debe suspenderse en caso de enfermedades inmunitarias graves, infecciones agudas graves o cáncer. Además, tampoco es recomendable administrarlo de manera concomitante con teofilina.^{8,9}

Lugar en terapéutica

Roflumilast es el primer inhibidor de la PDE-4, una nueva clase de fármacos para el manejo de la EPOC. Ha demostrado tener beneficios modestos en la función pulmonar y efectos variables en las tasas de exacerbaciones.⁸ En los ensayos clínicos, los cambios en el VEF-1 observados oscilaron entre 12 y 40 mL; sin embargo, la relevancia clínica de estos resultados ha sido cuestionada, ya que los cambios inferiores a 120 mL no se consideran clínicamente relevantes.⁸

Una de las limitaciones que presentan los estudios es que no se permitió el uso concomitante de corticoides inhalados y, por tanto, se desconoce la eficacia del roflumilast cuando se utiliza en combinación con estos fármacos. Tampoco se ha comparado con una terapia dual con broncodilatadores β-agonistas de acción larga y antimuscarínicos.^{1,2}

En los estudios, roflumilast se toleró correctamente, y se asoció a efectos adversos que generalmente fueron de carácter leve.² Sin embargo, hay que tener en cuenta la pérdida de peso como efecto adverso, ya que se trata de pacientes vulnerables por la misma EPOC.⁸

Principio activo Nombre comercial	Presentaciones	PVP IVA	Pauta recomendada
Roflumilast Daxas®	500 µg 30 comprimidos orales	57,84 €	500 µg/día
Salbutamol Ventolin Inhalador®	100 µg/pulsación 200 dosis por aerosol	4,62 €	100-200 µg/4-6h Máx: 1,6 mg/día
Terbutalina Terbasmin® Turbuhaler®	Polvo para inhalación 500 µg/pulsación 200 dosis	7,79 €	500 µg/6h Máx: 1.500 µg/adm
Salmeterol Serevent®	25 µg/pulsación 120 dosis por aerosol	35,42 €	50 µg / 12 h
Formoterol Formoterol Stada®	12 µg Cápsulas para inhalación 60 cápsulas	22,54 €	12-24 µg / 12 h Máx: 48 µg/día
Bromuro de ipratropio Atrovent®	200 µg/pulsación 200 dosis por aerosol	6,96 €	20-40 µg / 6-8 h
Bromuro de tiotropio Spiriva®	18 µg cápsulas polvo 30 cápsulas Handihaler	52,76 €	18 µg / 24 h 100 µg / 6-8 h Máx: 1.000 µg/día
Budesonida Pulmicort®	100 µg/pulsación 120 dosis por aerosol	11,71 €	200-400 µg / 6-12 h Máx: 1,6 mg/día
Fluticasona Flusonal®	50 µg/pulsación 120 dosis por aerosol	52,47 €	100 µg / 12 h Máx: 500 µg / 12 h

Base de datos: Bot Plus Web, a fecha 12-06-2011.

Los broncodilatadores inhalados (agonistas β_2 adrenérgicos y anticolinérgicos) son la base del tratamiento regular de la EPOC en pacientes con síntomas permanentes, mientras que los agonistas β_2 de corta duración se utilizan a demanda como medicación de rescate. El tratamiento regular con corticoides inhalados se recomienda sólo en pacientes con EPOC grave o muy grave (VEF-1 <50% del valor teórico) que sufren exacerbaciones frecuentes.¹⁰ Con la información disponible, no es recomendable utilizar roflumilast de manera sistemática como fármaco de primera línea. Es considerablemente más caro que las alternativas disponibles e incrementa el coste del tratamiento de la EPOC.¹¹ Por tanto, roflumilast se presenta como una alternativa más dentro del tratamiento de la EPOC, con la ventaja que tiene un mecanismo de acción innovador y que sólo requiere una sola administración diaria por vía oral.

Eltrombopag

Nombre comercial: Revolade®

Laboratorio: GlaxoSmithKline

Acción farmacológica: agonista no peptídico del receptor de la trombopoyetina que induce la proliferación y diferenciación de los megacariocitos, y por tanto, la producción de plaquetas.

Presentaciones:

- Revolade® 25 mg 28 comprimidos **PVP:** 1.029,95 €
- Revolade® 50 mg 28 comprimidos **PVP:** 2.010,05 €

Receta médica (R)

Uso hospitalario (H)

Grupo terapéutico: B02BX05, antihemorrágicos.

Indicaciones aprobadas: tratamiento de la púrpura trombocitopénica inmunitaria en pacientes adultos con respuesta insuficiente a los corticosteroides, las inmunoglobulinas y la esplenectomía, y tratamiento de segunda línea de los pacientes con contraindicación para cirugía.

Eltrombopag es un agente hematopoyético con una estructura química de fenilhidrazina que actúa como agonista no peptídico del receptor de la trombopoyetina. Interacciona con el dominio transmembrana correspondiente y se inicia un proceso en cascada similar al que genera la trombopoyetina endógena, que induce a la proliferación y diferenciación de los megacariocitos y produce, a consecuencia de ello, un incremento en el recuento plaquetario.¹²⁻¹⁴

La indicación aprobada es el tratamiento de la púrpura trombocitopénica inmunitaria (PTI).¹² Se administra por vía oral inicialmente a una dosis de 50 mg/día, y se puede modificar hasta un máximo de 75 mg/día y un mínimo de 25 mg/día. Se puede administrar con las comidas siempre que no contengan alimentos con cationes polivalentes (hierro, calcio, magnesio, aluminio y zinc), situación en la que se debe separar la administración unas cuatro horas.^{13,15}

La PTI es una enfermedad autoinmunitaria de carácter minoritario que se caracteriza por una trombocitopenia definida como un recuento de plaquetas (RP) en sangre <100.000/ μ L, en ausencia de otros trastornos asociados.^{16,17}

Eficacia clínica

La eficacia de eltrombopag ha sido evaluada en un

ensayo clínico de fase II y dos ensayos de fase III.¹⁸⁻²⁰ Los tres estudios fueron aleatorizados, doble ciego y multicéntricos, e incluyeron pacientes con PTI crónica con un RP <30.000/ μ L y con fracaso de tratamientos previos.

En el estudio de fase II se aleatorizaron 118 pacientes a recibir placebo o eltrombopag (30, 50 o 75 mg/día vía oral) durante 6 semanas. El día 43, la variable primaria de eficacia, RP \geq 50.000/ μ L, se alcanzó en un 11%, 28%, 70% y 81% de los pacientes en los grupos de placebo y 30, 50 y 75 mg/día de eltrombopag, respectivamente. Un RP >200.000/ μ L se alcanzó en un 4% de los pacientes con placebo y en un 15%, 37% y 50% de los pacientes con las dosis de 30, 50 y 75 mg/día de eltrombopag, respectivamente. Se observó una tendencia a la baja de eventos de sangrías en los grupos de pacientes que recibieron dosis de 50 y 75 mg/día de eltrombopag.¹⁹

En el primer estudio de fase III se aleatorizaron 110 pacientes a recibir terapia estándar más placebo una vez al día o bien eltrombopag (50 mg/día, pero se podía incrementar a 75 mg/día a las 3 semanas si el RP era <50.000/ μ L durante 6 meses). La variable primaria de eficacia de este estudio, que en este caso también fue alcanzar un RP \geq 50.000/ μ L, se consiguió en el 59% de los pacientes (43 pacientes) en el grupo de eltrombopag y en un 16% (6 pacientes) en el de placebo (OR 9,31; IC 95% 3,3-28). La respuesta al tratamiento fue independiente del recuento inicial de plaquetas, de los fármacos concomitantes, del número de tratamientos previos recibidos y del hecho de haber sido sometidos o no a esplenectomía. La incidencia de sangría fue significativamente más baja en los pacientes que recibieron eltrombopag que en los del grupo de placebo (OR 0,49, IC 95% 0,26-0,86). Generalmente, los niveles de plaquetas volvieron a los valores iniciales después de 2 semanas de tratamiento con eltrombopag.¹⁸

El segundo estudio de fase III incluyó un total de 197 pacientes, los cuales se aleatorizaron a recibir tratamiento estándar junto con eltrombopag (dosis inicial de 50 mg/día) o bien con placebo, durante 6 meses. La variable primaria del estudio fue la tasa de respuesta a eltrombopag respecto a placebo, definida como un RP de 50.000 a 400.000/ μ L, durante las 6 primeras semanas de tratamiento, y después cada 4 semanas. La respuesta al tratamiento fue significativamente superior en el grupo de eltrombopag (79% vs. 28% de placebo, OR 8,2; IC 99% 3,6-19, p <0,0001), mientras que en el análisis de subgrupos (esplenectomizados, recuento plaquetario basal y tratamientos previos utilizados) no se observaron diferencias respecto al grupo de placebo. En el grupo de eltrombopag se disminuyó el uso de tratamiento concomitante (59% vs. 32% de placebo), así como la necesidad de tratamiento de rescate (18% vs. 40% de placebo).²⁰

En un estudio de extensión abierto y sin comparador, se evaluó la eficacia y la seguridad del tratamiento a largo plazo en pacientes adultos con PTI de más de 6 meses de evolución, con un RP <500.000/ μ L y con al menos un tratamiento previo. El 79% de los pacientes consiguieron un RP \geq 500.000/ μ L, y un 24% de los pacientes que habían recibido tratamiento durante

Principio activo Nombre comercial	Presentaciones	PVP IVA	Pauta recomendada	Precio tratamiento/mes
Eltrombopag Revolade®	25mg/ 28 comprimidos 50mg/ 28 comprimidos	1.029,95 € 2.010,05 €	50 mg/24 h	2.153,63 €
Romiplostim Nplate®	250 µg 1 vial 500 µg 1 vial	684,75 € 1.344,35 €	Mín: 1 µg/kg/semana Máx: 10µg/kg/semana	Mín: 2.739 € Máx: 8.116,4 €

Base de datos: Bot Plus Web, a fecha 12-06-2011.

al menos 25 semanas mantuvieron este recuento por encima de los 500.000/µL. La respuesta fue independiente de si eran pacientes esplenectomizados o no y del uso basal de tratamiento concomitante.²¹

Perfil de seguridad

La incidencia de efectos adversos fue más alta con eltrombopag (59%) que con placebo (48%).^{12,14} Los que se notificaron más frecuentemente fueron cefalea, náuseas, vómitos, nasofaringitis, diarrea, artralgia y fatiga, y generalmente fueron de carácter moderado o leve.¹⁸⁻²⁰ A pesar de ser poco frecuentes, se han detectado otros efectos adversos, como la aparición y progresión de cataratas, alteraciones tromboembólicas y trombocitopenia de rebote una vez finalizado el tratamiento.¹³

En general, se trata de un fármaco bien tolerado, y presenta un perfil de seguridad más favorable que otros fármacos utilizados como agentes de segunda línea en el tratamiento de la PTI.¹² Sin embargo, cabe destacar que se ha asociado a alteraciones analíticas de la función hepática, y, por consiguiente, es recomendable valorar esta función antes de iniciar el tratamiento, cada dos semanas durante los ajustes de dosis y después mensualmente a lo largo de la terapia.

Se ha observado que eltrombopag -y en general los agonistas del receptor de trombopoyetina- puede incrementar el riesgo de desarrollar o hacer progresar la deposición de fibras de reticulina en la médula ósea, y aumentar el riesgo de fibrosis. Actualmente, el riesgo de sufrir estos efectos no está bien definido, pero parecen ser poco frecuentes.^{15,22}

Lugar en terapéutica

Eltrombopag es un nuevo agente estimulador de la trombopoyesis que ha demostrado aumentar el RP de forma transitoria en pacientes con PTI crónica. En los ensayos clínicos fue bien tolerado, y los efectos adversos notificados con mayor frecuencia fueron cefalea, náuseas, vómitos, nasofaringitis, diarrea, artralgia y fatiga. Se ha asociado a efectos adversos potencialmente graves como el incremento de las fibras de reticulina o episodios tromboembólicos, sin embargo, se deben llevar a cabo estudios adicionales de seguridad a largo plazo.

El tratamiento de elección de la PTI incluye corticosteroides, inmunoglobulina o inmunoglobulina anti-D por vía intravenosa. Como segunda línea de tratamiento se recomienda la esplenectomía, y en caso de pacientes refractarios a este procedimiento, se puede considerar el uso de un amplio abanico de fármacos con diferentes tasas de respuesta, la mayoría de los cuales no tienen la indicación aprobada (ciclofosfamida, azatioprina, rituximab ...).^{13,16} Hasta que no se disponga de más datos de eficacia y seguridad a largo plazo,

el lugar en la terapéutica de eltrombopag queda restringido a pacientes con PTI refractarias o pacientes intolerantes al tratamiento estándar. Se debe tener en cuenta que, aunque es un fármaco con un coste elevado y que el National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) no lo considera un fármaco coste-efectivo, presenta ventajas respecto a otros agentes estimuladores de la trombopoyesis, como es la administración oral respecto a la endovenosa semanal en el caso del romiplostim. Sin embargo, actualmente no hay estudios que comparen la eficacia y la seguridad de estos dos fármacos, y en la prescripción de uno u otro se tendrán que considerar otros factores como el coste, la comodidad del paciente, las interacciones medicamentosas y el perfil de seguridad.

Febuxostat

Nombre comercial: Adenuric®

Laboratorio: Menarini

Acción farmacológica: inhibidor del enzima xantinaoxidasa.

Presentación:

- Adenuric® 120 mg 28 comprimidos **PVP:** 40,26 €
- Adenuric® 80 mg 28 comprimidos **PVP:** 40,26 €

Receta médica (R)

Visado de inspección (CPD)

Grupo terapéutico: RM04AA, antigotosos: inhibidores de la síntesis de ácido úrico.

Indicaciones aprobadas: tratamiento de la hiperuricemia crónica en condiciones en que ya se haya producido la deposición de urato (incluyendo historia o presencia de tofus y/o artritis gotosa).

Febuxostat es un fármaco inhibidor de la enzima xantinaoxidasa A para el tratamiento de la hiperuricemia crónica. A diferencia del alopurinol, no tiene una estructura similar a las purinas o pirimidinas, sino que se trata de un derivado del ácido tiazolecarboxílico, y, por tanto, tiene unos efectos mínimos sobre otros enzimas del metabolismo de estas moléculas.²³⁻²⁶ La dosis recomendada inicialmente es de 80 mg/día, y puede ser incrementada hasta 120 mg/día.^{23,27}

El objetivo del manejo de la gota es prevenir la formación de urato y ayudar a disolver los cristales, manteniendo las concentraciones de ácido úrico (CAU) <6 mg/dL.^{23,27,28}

Eficacia clínica

En un ensayo clínico se comparó el resultado de administrar 80 mg/día de febuxostat conjuntamente con 600 µg/12h de colchicina con la administración de placebo durante un periodo de 4 semanas. Las dosis de febuxostat se podían ajustar a 40 o 120 mg entre las 4 y 24 semanas para mantener las CAU <6 mg/dL. La mitad de los pacientes abandonaron el estudio prematuramente, aproximadamente un 11% por efectos adversos y un 7% por ataque de gota, este

hecho se traduce en una reducción del poder estadístico. El 93% de los pacientes que continuaron el estudio durante 5 años mantuvieron las CAU por debajo de los 6 mg/dL (objetivo primario del estudio). En los pacientes que presentaban tofus palpable al inicio del tratamiento (22%), esta manifestación se resolvió en el 69% de los casos. Se produjeron brotes de gota que requirieron tratamiento en un 47% de los casos, pero esta tasa disminuyó de forma gradual hasta 0 en los pacientes con terapia mantenida durante los 5 años.²⁹

Febuxostat se comparó con alopurinol en tres ensayos clínicos en pacientes con gota y con CAU \geq 480 μ mol/L (\geq 8 mg/dL). Todos los pacientes recibieron de forma profiláctica colchicina (600 μ g) o naproxeno (250 mg/12h) durante 8 semanas en los estudios FACT, APEX y EXCEL, y durante 6 meses en el CONFIRMS.²⁷

En el estudio FACT, un total de 760 pacientes recibieron 80 o 120 mg/día de febuxostat o 300 mg/día de alopurinol durante 52 semanas. El 53% y el 62% de los pacientes que recibieron febuxostat 80 y 120 mg, respectivamente, en comparación con el 21% de los que recibieron alopurinol, alcanzaron CAU $<$ 6 mg/dL ($p <$ 0,001 para cada comparación). Durante las primeras 8 semanas, a pesar de la profilaxis, se produjeron más brotes de gota en los pacientes a los que se había administrado 120 mg de febuxostat (36%) que en los que habían recibido 80 mg (22%, $p <$ 0,001) o en los que habían recibido alopurinol (21%, $p <$ 0,001).³⁰

El estudio APEX incluyó 1.072 pacientes, que recibieron 80, 120 o 240 mg/día de febuxostat o 300 mg/día de alopurinol o placebo durante 28 semanas. El 48%, el 68% y el 69% de los pacientes que recibieron 80 mg, 120 mg y 240 mg de febuxostat, respectivamente, en comparación con el 22% en el grupo de alopurinol y el 0% en el de placebo, consiguieron CAU por debajo de 6 mg/dL ($p <$ 0,001 para cada comparación). En este estudio también se observó que, a pesar de la profilaxis, hubo más pacientes del grupo de febuxostat que presentaron brotes de gota que requirieron tratamiento (36% de los de 120 mg y 46% de los de 240 mg vs. 28% de los de 80 mg, 23% los de alopurinol o 20% los de placebo; $p <$ 0,05 para cada comparación).²⁶

En cuanto al EXCEL, se trata de un estudio de extensión con pacientes de los dos estudios anteriores, sin ciego, en que se observó que el 81% de los pacientes que recibieron 80 mg de febuxostat, el 87% de los que recibieron 120 mg del mismo fármaco y el 46% de los que recibieron alopurinol alcanzaron CAU inferiores a los 6 mg/dL después de 1 mes de iniciar el tratamiento. La incidencia de brotes de gota fue similar entre los grupos de tratamiento.³¹

El estudio CONFIRMS es un ensayo clínico de no-inferioridad en el que 2.269 pacientes recibieron 40-80 mg de febuxostat o 300 mg de alopurinol durante 6 meses. La proporción de pacientes que alcanzaron CAU por debajo de 6 mg/dL fue más alta en los pacientes que recibieron 80 mg de febuxostat que en

los que recibieron 40 mg de febuxostat (67,1% vs. 45,2%, $p <$ 0,001) o alopurinol (42,1%, $p <$ 0,001).³¹

Hay que tener en cuenta que en este estudio el alopurinol se utilizó a dosis fijas, por lo que la dosis podría haber sido subóptima.²⁷

Perfil de seguridad

Los efectos adversos notificados con más frecuencia en los estudios fueron diarrea, dolor abdominal, alteraciones de las funciones hepáticas, dolor de cabeza, artralgia, calambres musculares y dolor de espalda.^{23,27,29,32} Aunque estos efectos adversos fueron leves o moderados, son necesarios más estudios para establecer el perfil de seguridad del febuxostat a largo plazo, especialmente en los pacientes con alteraciones de la función renal o hepática.²³

No es recomendable utilizar este fármaco en pacientes con enfermedades cardíacas isquémicas o con insuficiencia cardíaca congestiva, en pacientes intolerantes a la lactosa y en pacientes con un incremento considerable de la formación de ácido úrico (por ejemplo, enfermedades malignas). Tampoco se recomienda el tratamiento en pacientes que reciben terapia concomitante con mercaptopurina o azatioprina, ya que son metabolizados por la enzima xantinaoxidasa. Por este mismo motivo, también se recomienda precaución a la hora de utilizar este fármaco en pacientes tratados con teofilina.

Antes de iniciar el tratamiento y de forma periódica posteriormente, es recomendable monitorizar la función hepática.^{27,32}

Lugar en terapéutica

Febuxostat es un nuevo agente para el manejo de la hiperuricemia. A dosis de 80 y 120 mg ha mostrado ser más eficaz que el alopurinol (300 mg) en el control de la disminución de CAU por debajo de los 6 mg/dL. Sin embargo, este fármaco no se ha comparado con una gradación de dosis de alopurinol hasta un máximo de 900 mg/día para alcanzar el objetivo terapéutico de disminuir el ácido úrico.

Aunque en general ha sido bien tolerado y los efectos adversos notificados han sido leves o moderados, este fármaco se ha asociado a un aumento de la incidencia de ataques de gota (que son habituales después del inicio de las terapias debido a la movilización los depósitos de urato) y de retiradas de tratamiento, más que alopurinol.²⁷

En el manejo de la gota crónica, alopurinol se continúa considerando el fármaco de elección y su precio es considerablemente inferior. Según el NICE, administrar entre 80 y 120 mg/día de febuxostat supone, respecto a la administración de dosis fijas de alopurinol, un incremento considerable de la ratio coste-efectividad.²⁷ Con los datos disponibles hasta ahora, febuxostat podría tener un papel como agente de segunda línea en el tratamiento en pacientes para los que este fármaco está contraindicado o es inefectivo administrado a las dosis óptimas.

Principio activo Nombre comercial	Presentaciones	PVP IVA	Pauta recomendada	Precio tratamiento/mes
Alopurinol Alopurinol EFG	100 mg/ 25 comprimidos 300 mg/ 30 comprimidos	1,67 € 3,12 €	Leve: 100-200 mg/día Moderada: 300-600 mg/día Grave: 700-900 mg/día	Mín: 3,34 €/mes Máx: 9,36 €/mes
Febuxostat Adenuric®	120 mg/ 28 comprimidos 80 mg/ 28 comprimidos	40,26 € 40,26 €	Mín: 80 mg/día Máx: 120 mg/día	43,13 €/mes

Base de datos: Bot Plus Web, a fecha 12-06-2011.

Saxagliptina

Nombre comercial: Onglyza®

Laboratorio: Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals

Acción farmacológica: hipoglicemiante inhibidor de la dipeptidil peptidasa 4 (DPP-4).

Presentaciones:

- Onglyza® 5 mg 28 comprimidos recubiertos **PVP: 55,95 €**

Receta médica (R)

Grupo terapéutico: A10BH03, inhibidores de la DPP-4.

Indicaciones aprobadas: pacientes con diabetes mellitus de tipo 2 (DM-2) para mejorar el control glicémico en combinación con:

- metformina, cuando este fármaco –junto con dieta y ejercicio- no consigue un control glicémico adecuado;
- sulfonilurea, cuando esta sustancia –junto con dieta y ejercicio- no consigue un control de la glicemia adecuado en pacientes en los que no se considera conveniente el uso de metformina;
- tiazolidinediona, cuando este fármaco –junto con dieta y ejercicio- no consigue un control de la glicemia adecuado en pacientes en los que se considera conveniente el uso de tiazolidinediona.

La saxagliptina (Onglyza®) es un nuevo inhibidor de la dipeptidil peptidasa 4 (DPP-4) indicado para el tratamiento de la diabetes mellitus de tipo 2 (DM-2). Actúa aumentando las concentraciones de hormonas incretinas activas, lo que resulta de una estimulación de la liberación de insulina y de péptido C, así como de una disminución de la concentración de glucagón.³³

La dosis recomendada es de 5 mg una vez al día en combinación con metformina, una sulfonilurea o una tiazolidinediona. Se debe tener en cuenta que cuando se asocia a una sulfonilurea, se podría requerir un ajuste de la dosis de sulfonilurea para evitar el riesgo de hipoglucemia. No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o insuficiencia hepática leve o moderada.³³

Eficacia clínica

La eficacia y la seguridad de la saxagliptina han sido fundamentalmente estudiadas en terapia dual, combinada con otros antidiabéticos orales (ADO). Aunque también se dispone de un estudio en monoterapia, en el que saxagliptina consiguió reducciones de la hemoglobina glicosilada (HbA1c) superiores a las de placebo, esta indicación no está aprobada.³⁴

Los estudios realizados son aleatorizados, doble ciego y comparados con placebo. Se han hecho en más de 3.000 pacientes con DM-2 y concentraciones de la HbA1c entre el 7% y el 12% que no habían conseguido un buen control de la DM-2 con dosis estables de ADO. La variable principal de eficacia medida fue la reducción de las concentraciones plasmáticas de HbA1c. Sin embargo, no se dispone de estudios de mortalidad o de reducción de las complicaciones a largo plazo de la DM-2.

En un estudio se comparó la eficacia de saxagliptina frente a una sulfonilurea, ambas asociadas a metformina. A 858 pacientes que no lograron un buen control con dosis estables de metformina se les añadió saxagliptina o glipizida. A las 52 semanas, las reducciones de HbA1c fueron de -0,74% en el grupo de saxagliptina + metformina y de -0,80% en el grupo de glipizida + metformina, y la diferencia entre los dos tratamientos fue 0,06% (IC 95%, -0,05% a 0,16%), lo que confirmó la no-inferioridad de saxagliptina versus glipizida.³⁵ También se dispone de un estudio con 801 pacientes en que se comparó saxagliptina con otro inhibidor de la DPP-4, sitagliptina, en ambos casos con metformina. A las 18 semanas de tratamiento, las reducciones de HbA1c fueron similares (-0,52% y -0,62% en el grupo de saxagliptina 5 mg y en el de sitagliptina 100 mg respectivamente) siendo la diferencia entre ambos grupos de 0,09% (IC 95% -0,01 a 0,20), no significativa estadísticamente.³⁶

El programa clínico de saxagliptina dispone de tres estudios adicionales, en el que se estudió su eficacia asociada a metformina, sulfonilureas y tiazolidinedonas, y se demostró que era superior que el placebo.

En un ensayo con 743 pacientes que recibían dosis estables de metformina, se añadió saxagliptina o placebo. A las 24 semanas, la mayor reducción de HbA1c observada fue con la dosis de 5 mg de saxagliptina con una diferencia en la reducción media en comparación con placebo de -0,69% ($p < 0,0001$).³⁷

En otro estudio se evaluó la eficacia de saxagliptina frente a un incremento de la dosis de una sulfonilurea. En 768 pacientes mal controlados con 7,5 mg de glibenclamida, se les añadió saxagliptina o se les aumentó la dosis de glibenclamida a 10 – 15 mg. A las 24 semanas, la diferencia en HbA1c frente a placebo en los grupos de 2,5 mg y 5 mg de saxagliptina fue de -0,54% y -0,64%, respectivamente, y de 0,08% en el grupo de la glibenclamida, ($P < 0,0001$).³⁸

Finalmente, en un ensayo con 565 pacientes se evaluó la eficacia de saxagliptina en asociación con tiazolidinedonas. Se añadió saxagliptina o placebo a la terapia de los pacientes que no lograron controlar la DM-2 con pioglitazona (30-45 mg) o rosiglitazona (4-8 mg). En este estudio, a las 24 semanas las reducciones de HbA1c observadas con saxagliptina fueron de - 0,66% ($p = 0,0007$) y - 0,94% ($p < 0,0001$) con las dosis de 2,5 mg y 5 mg, respectivamente, frente a -0,30% con placebo.³⁹

Principio activo Nombre comercial	Presentaciones	PVP IVA	Pauta recomendada	Precio tratamiento/mes
Saxagliptina Onglyza®	5 mg 28 comprimidos	55,99 €	5 mg/día	59,98 €
Metformina Metformina EFG	850 mg 50 comprimidos	2,28 €	850 mg / 8-12 h	2,73 - 4,10 €
Glipizida Minodiab®	5 mg 30 comprimidos	3,04 €	5-20 mg/día	3,04 - 12,16 €
Pioglitazona Actos®, Glustin®	15 mg / 28 comprimidos 30 mg / 28 comprimidos	36,48 € 55,76 €	15-30 mg/día	39 - 59,70 €
Sitagliptina Januvia®, Tesavel®, Xelevia®	100 mg /28 comprimidos 100 mg/ 56 comprimidos	55,95 € 111,90 €	100 mg/día	59,94 €
Vildagliptina Galvus®, Jalra®	50 mg / 28 comprimidos 50 mg / 56 comprimidos	34,97 € 55,95 €	50 mg / 12 h	59,40 - 74,40 €

Base de datos: Bot Plus Web, a fecha 12-06-2011.

Perfil de seguridad

Saxagliptina se ha tolerado correctamente en los ensayos clínicos. Los efectos adversos más frecuentemente notificados fueron cefaleas e infecciones del tracto respiratorio superior y del tracto urinario, así como trastornos gastrointestinales, el más frecuente de los cuales fue el vómito.³³ Parece tener un efecto neutro sobre el peso, y la tasa de hipoglucemias fue en general baja y comparable a la de placebo.⁴⁰ Sin embargo, en los estudios con sulfonilureas se observó una incidencia de hipoglucemias más alta, por lo que se recomienda reducir la dosis de sulfonilureas cuando se prescriba en combinación con estos fármacos. Por el momento se desconocen los efectos a largo plazo que puede tener la inhibición de la DPP-4 y si, como ocurre con otros medicamentos de la misma familia (sitagliptina y vildagliptina), el uso de saxagliptina podría estar asociado a un incremento del riesgo de pancreatitis.^{41,42}

Lugar en terapéutica

Saxagliptina es el tercer hipoglucemiante inhibidor de la DPP-4 que se comercializa en nuestro entorno. Administrada durante 6 meses asociada a un ADO, ha mostrado reducciones de HbA1c en comparación con placebo inferiores al 1%. En los estudios en que se ha comparado de forma directa con un ADO, saxagliptina ha mostrado una eficacia similar a glipizida y sitagliptina. Aunque también ha sido estudiada en monoterapia, esta indicación no ha sido aprobada, por lo que no es recomendable iniciar el tratamiento con saxagliptina. De momento, no se dispone de datos de reducción de la mortalidad o de las complicaciones de la DM-2 a largo plazo. En cuanto a la seguridad en los ensayos clínicos, saxagliptina ha sido bien tolerada, y las reacciones adversas más frecuentes fueron los trastornos gastrointestinales y las infecciones del tracto respiratorio y urinario. Con los datos disponibles, no parece tener efectos sobre el peso, y la incidencia de hipoglucemias es comparable a la del placebo.

La asociación de metformina con sulfonilureas continúa siendo la combinación de elección en los pacientes que no consiguen un buen control de la glucemia con metformina en monoterapia. Ha demostrado conseguir reducciones adicionales de HbA1c de entre 1,5

y 2 puntos y ser la más coste-efectiva.⁴³ Saxagliptina, por tanto, se presenta como un ADO más, que se añade al amplio arsenal terapéutico disponible para el manejo de la DM-02.⁴⁰ Se estima que la asociación de metformina a una gliptina podría incrementar el coste del tratamiento unas diez veces en comparación a cuando se asocia a una sulfonilurea.⁴⁴ Según la guía NICE, de los nuevos agentes para el tratamiento de la DM-2, los inhibidores de la DPP-4 se podrían utilizar como alternativa a las sulfonilureas y las tiazolidinedionas en los casos en que estos medicamentos estén contraindicados, no se toleren o haya un alto riesgo de hipoglucemias.⁴⁵

Conflicto de interés:

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

Bibliografía

1. Roflumilast. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. AEMPS [Internet] [consultado 18 abril 2011]. Disponible en: <https://sinaem4.agedmed.es/consaem/fichasTecnicas.do?metodo=buscar>
2. NETAG appraisal and recommendations on roflumilast (Daxas®) for COPD - NeLM [Internet] [consultado 18 abril 2011]. Disponible en: <http://www.nelm.nhs.uk/en/NeLMArea/Evidence/Drug-Specific-Reviews/NETAG-appraisal-and-recommendations-onroflumilast-Daxas-for-COPD/>
3. Ferguson GT, Make B. Management of stable chronic obstructive pulmonary disease. A: UpToDate. Waltham, MA: Denise S. Basow; 2011.
4. MTRAC guidance: Roflumilast for COPD - NeLM [Internet] [consultado 16 junio 2011]. Disponible en: <http://www.nelm.nhs.uk/en/NeLM-Area/Evidence/Drug-Specific-Reviews/MTRAC-guidance-Roflumilast-for-COPD/>
5. Calverley PMA, Rabe KF, Goehring U-M, Kristiansen S, Fabbri LM, Martinez FJ. Roflumilast in symptomatic chronic obstructive pulmonary disease: two randomised clinical trials. *Lancet*. 29 agosto 2009;374 (9691):685-94.
6. Calverley PMA, Sanchez-Toril F, McIvor A, Teichmann P, Bredendroeker D, Fabbri LM. Effect of 1-year treatment with roflumilast in severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 15 julio 2007;176(2):154-61.
7. Fabbri LM, Calverley PMA, Izquierdo-Alonso JL, Bundschuh DS, Brose M, Martinez FJ, et al. Roflumilast in moderate-to-severe chronic obstructive pulmonary disease treated with longacting bronchodilators: two randomised clinical trials. *Lancet*. 29 agosto 2009;374(9691):695-703.
8. Roflumilast for severe COPD? *Drug Ther Bull*. Abril 2011;49(4):45-8.
9. European Medicines Agency - European public assessment reports - Daxas [Internet] [consultado 20 abril 2011]. Disponible en: <http://www.>

- ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/001179/human_med_001363.jsp&url=menus/medicines/medicines.jsp&mid=WC0b01ac058001d125.
10. Malaltia pulmonar obstructiva crònica. Guies de pràctica clínica [Internet] [consultado 5 julio 2011]. Disponible en: http://www.gencat.cat/ics/professionals/guies/docs/guia_mpoc.pdf
 11. Rutten-van Mölken MPMH, van Nooten FE, Lindemann M, Caeser M, Calverley PMA. A 1-year prospective cost-effectiveness analysis of roflumilast for the treatment of patients with severe chronic obstructive pulmonary disease. *Pharmacoeconomics*. 2007;25(8):695-711.
 12. European Medicines Agency - European public assessment reports – Revolade [Internet] [consultado 26 abril 2011]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/001110/human_med_001322.jsp&url=menus/medicines/medicines.jsp&mid=WC0b01ac058001d125.
 13. Romiplostim (Nplate®) i eltrombopag (Revolade®) per al tractament de la púrpura trombocitopènica immunitària. Informe CAMUH. Agència d'Informació, Avaluació i Qualitat en Salut [Internet] [consultado 26 abril 2011]. Disponible en: http://www.gencat.cat/salut/depsan/units/aatrm/pdf/romiplostim_eltrombopag_pti_aiaqs2010ca.pdf.
 14. MICROMEDEX. Eltrombopag [Internet] [consultado 26 abril 2011]. Disponible en: http://www.thomsonhc.com/hcs/librarian/ND_T/HCS/ND_PR/Main/CS/F0A46E/DUPLICATIONSHIELDSYNC/E6A37F/ND_PG/PRIH/ND_B/HCS/SBK/3/ND_P/Main/PFActionId/hcs.common.RetrieveDocumentCommon/DocId/2731/ContentSetId/31/SearchTerm/eltrombopag%20/SearchOption/BeginWith.
 15. Eltrombopag: AHFS Drug Information [Internet] [consultado 27 abril 2011]. Disponible en: http://www.medicinescomplete.com/mc/ahfs/current/a309003.htm?q=eltrombopag&t=search&ss=text&p=1#_hit.
 16. Provan D, Stasi R, Newland AC, Blanchette VS, Bolton-Maggs P, Bussell JB, et al. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood*. 14 enero 2010;115(2):168-86.
 17. George J. Clinical manifestations and diagnosis of immune (idiopathic) thrombocytopenic purpura in adults. Waltham, MA: Denise S. Basow; 2011.
 18. Bussell JB, Provan D, Shamsi T, Cheng G, Psaila B, Kovaleva L, et al. Effect of eltrombopag on platelet counts and bleeding during treatment of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 21 febrero 2009;373(9664):641-48.
 19. Bussell JB, Cheng G, Saleh MN, Psaila B, Kovaleva L, Meddeb B, et al. Eltrombopag for the treatment of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *N. Engl J Med*. 29 noviembre 2007;357(22):2237-47.
 20. Cheng G, Saleh MN, Marcher C, Vasey S, Mayer B, Aivado M, et al. Eltrombopag for management of chronic immune thrombocytopenia (RAISE): a 6-month, randomised, phase 3 study. *Lancet*. 29 enero 2011;377(9763):393-402.
 21. Romiplostim y Eltrombopag en púrpura trombocitopénica idiopática. Informe para la Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía [Internet] [consultado 28 abril 2011]. Disponible en: <http://www.juntadeandalucia.es/servicioandaluzdesalud/contenidos/publicaciones/datos/321/html/Romiplostim-Eltrombopag%20PTI.pdf>
 22. George J. Chronic refractory immune (idiopathic) thrombocytopenic purpura in adults. A: UpToDate. Waltham, MA: Denise S. Basow; 2011.
 23. Montané E. Maneig farmacològic de la hiperuricèmia. Butlletí d'Informació Terapèutica (BIT). 2009;21(1).
 24. Burns CM, Wortmann RL. Gout therapeutics: new drugs for an old disease. *Lancet*. 8 enero 2011;377(9760):165-77.
 25. Febuxostat. MICROMEDEX. Healthcare Series [Internet] [consultado 13 abril 2011]. Disponible en: http://www.thomsonhc.com/hcs/librarian/ND_T/HCS/ND_PR/Main/CS/09B90A/DUPLICATIONSHIELDSYNC/833487/ND_PG/PRIH/ND_B/HCS/SBK/2/ND_P/Main/PFActionId/hcs.common.RetrieveDocumentCommon/DocId/2777/ContentSetId/31#secN10AAF.
 26. Schumacher HR Jr, Becker MA, Wortmann RL, Macdonald PA, Hunt B, Streit J, et al. Effects of febuxostat versus allopurinol and placebo in reducing serum urate in subjects with hyperuricemia and gout: a 28-week, phase III, randomized, double-blind, parallelgroup trial. *Arthritis Rheum*. 15 noviembre 2008;59(11):1540-8.
 27. Febuxostat for gout. *Drug Ther Bull*. Julio 2010;48(7):78-82.
 28. Becker MA. Prevention of recurrent gout. A: UpToDate. Waltham, MA: Denise S. Basow; 2011.
 29. Schumacher HR Jr, Becker MA, Lloyd E, MacDonald PA, Lademacher C. Febuxostat in the treatment of gout: 5-yr findings of the FOCUS efficacy and safety study. *Rheumatology (Oxford)*. Febrero 2009;48(2):188-94.
 30. Becker MA, Schumacher HR, Espinoza LR, Wells AF, MacDonald P, Lloyd E, et al. The urate-lowering efficacy and safety of febuxostat in the treatment of the hyperuricemia of gout: the CONFIRMS trial. *Arthritis Res Ther*. 2010;12(2):R63.
 31. Becker MA, Schumacher HR, MacDonald PA, Lloyd E, Lademacher C. Clinical efficacy and safety of successful longterm urate lowering with febuxostat or allopurinol in subjects with gout. *J Rheumatol*. Junio 2009;36(6):1273-82.
 32. MTRAC review: Febuxostat - NeLM [Internet] [consultado 13 abril 2011]. Disponible en: <http://www.nelm.nhs.uk/en/NeLM-Area/Evidence/Drug-Specific-Reviews/MTRACreview-Febuxostat/?query=febuxostat&rank=99>
 33. European Medicines Agency. European Public Assessment Report. Onglyza. [Internet] [consultado 21 julio 2011]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=%2Fpages%2Fmedicines%2Fflanding%2Fepar_search.jsp&url=menus%2Fmedicines%2Fmedicines.jsp&mid=WC0b01ac058001d124&searchTab=&alreadyLoaded=true&isNewQuery=true&status=Authorised&status=Withdrawn&status=Suspended&status=Refused&starLetter=O&keyword=Enter+keywords&searchType=name&taxonomyPath=&treeNumber=&searchGenericType=generics.
 34. Jadzinsky M, Pfützner A, Paz-Pacheco E, Xu Z, Allen E, Chen R. Saxagliptin given in combination with metformin as initial therapy improves glycaemic control in patients with type 2 diabetes compared with either monotherapy: a randomized controlled trial. *Diabetes Obes Metab*. Junio 2009;11(6):611-22.
 35. Göke B, Gallwitz B, Eriksson J, Hellqvist A, Gause-Nilsson I. Saxagliptin is noninferior to glipizide in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin alone: a 52-week randomised controlled trial. *Int J Clin Pract*. Noviembre 2010;64(12):1619-31.
 36. Scheen AJ, Charpentier G, Ostgren CJ, Hellqvist A, Gause-Nilsson I. Efficacy and safety of saxagliptin in combination with metformin compared with sitagliptin in combination with metformin in adult patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Metab Res Rev*. Octubre 2010;26(7):540-9.
 37. DeFronzo RA, Hissa MN, Garber AJ, Luiz Gross J, Yuyan Duan R, Ravichandran S, et al. The efficacy and safety of saxagliptin when added to metformin therapy in patients with inadequately controlled type 2 diabetes with metformin alone. *Diabetes Care*. Septiembre 2009;32(9):1649-55.
 38. Chacra AR, Tan GH, Apanovitch A, Ravichandran S, List J, Chen R. Saxagliptin added to a submaximal dose of sulphonylurea improves glycaemic control compared with uptitration of sulphonylurea in patients with type 2 diabetes: a randomised controlled trial. *Int J Clin Pract*. Septiembre 2009;63(9):1395-406.
 39. Hollander P, Li J, Allen E, Chen R. Saxagliptin added to a thiazolidinedione improves glycaemic control in patients with type 2 diabetes and inadequate control on thiazolidinedione alone. *J Clin Endocrinol Metab*. Diciembre 2009;94(12):4810-9.
 40. Comité de evaluación de nuevos medicamentos de Euskadi. Saxagliptina [Internet] [consultado 21 julio 2011]. Disponible en: http://www.osakidetza.euskadi.net/r85pkfarm02/es/contenidos/informacion/cevime_nuevo_medicamento/es_nme/adjuntos/saxagliptina_informe.pdf
 41. Noticias Butlletí Groc. Exenatida y sitagliptina: riesgo de pancreatitis y cáncer de páncreas [Internet] [consultado 28 julio 2011]. Disponible en: <http://w3.icf.uab.es/notibg/item/1114>.
 42. Nuevos fármacos para la diabetes: entre la necesidad y el mercado. Butlletí Groc. Septiembre 2010;23(3).
 43. Mata M, Cos FX, Morros R, Diego L, Barrot J, Berengue M, et al. Abordatge de la diabetis mellitus 2 [Internet]. Barcelona: Institut Català de la Salut; 2010. Guies de pràctica clínica, núm. 15 [consultado 21 julio 2011]. Disponible en: http://www.gencat.cat/ics/professionals/guies/docs/guia_diabetis.pdf.
 44. Saxagliptina. Hoja de Evaluación de Medicamentos de Castilla-La Mancha. SESCAM. 2011;XII(4).
 45. National Institute for Health and Clinical Excellence. Type 2 diabetes - newer agents [Internet] [consultado 21 julio 2011]. Disponible en: <http://guidance.nice.org.uk/CG/Wave16/3>.

Visita 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 personalizado** para el paciente

Fecha de redacción: **Agosto 2011**

En el próximo número: **¿Medicamentos con vitamina D: para quien y para que ?**

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

Director: Carles Constante i Beitia. **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, M^a José Gaspar, Rosa Madridejos, Eduardo Mariño, Carlos Martín, Pilar López, Neus Rams, Berta Sunyer, Amelia Troncoso.

Secretaria tècnica: Adela Perisé i Piquer

CedimCat. Coordinador: Josep Monterde i Junyent

Composició y impressió: 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**



<http://medicaments.gencat.cat>