



Informe de evaluación completo:
www.osakidetza.euskadi.net



Principio activo:

COLESEVELAM

Otra resina más, pero sin comparación con las anteriores y sin resultados de morbimortalidad

Nombre comercial y presentación:

▲ CHOLESTAGEL® (Genzyme)

625 mg, 180 comprimidos (156,95 €)

Condiciones de dispensación: Receta médica
Visado de inspección

Fecha de evaluación: Marzo 2011

Fecha de comercialización: Sin comercializar a mayo 2011

Procedimiento de autorización: Centralizado

Calificación: **NO SUPONE UN AVANCE TERAPEUTICO**

La novedad no aporta ventajas frente a otros medicamentos ya disponibles en la indicación para la que ha sido autorizada.

El colesevelam es un nuevo hipolipemiante del grupo de las resinas de intercambio iónico.

Eficacia. No ha sido comparado directamente con otras resinas (colestiramina y colestipol) y no dispone de ensayos clínicos con resultados de morbimortalidad. La mayoría de los ensayos realizados con el colesevelam son de corta duración (4-6 semanas), de pequeño tamaño y utilizan como variable principal una variable subrogada, la disminución del c-LDL. En monoterapia frente a placebo, a dosis de 3,8 a 4,5 g/día, disminuye el c-LDL un 15-18%. Como terapia añadida a otros fármacos hipolipemiantes (estatinas, ezetimiba o estatinas+ezetimiba), el colesevelam a dosis de 2,3 a 3,8 g/día tiene un efecto adicional en la reducción del c-LDL de un 8-16%.

Seguridad. En los ensayos clínicos, los efectos adversos más frecuentes fueron gastrointestinales: flatulencia (11%), estreñimiento (10%), dispepsia (6%), náusea y diarrea (3%). También se describen como frecuentes (1-10%) el aumento de triglicéridos y la cefalea. Según afirma la EMA, esta baja incidencia relativa de efectos adversos respecto a otras resinas puede ser atribuida a una dosis demasiado baja y pone en cuestión que su eficacia sea comparable.

Una posible ventaja del colesevelam es que está formulado en comprimidos, salvando el problema de la mala palatabilidad que caracteriza a las resinas. Por el contrario, el elevado número de comprimidos que hay que tomar al día puede comprometer la adherencia y el coste es muy superior al resto de resinas y fibratos.

Resulta difícil establecer el lugar en terapéutica del colesevelam cuando no se dispone de ensayos comparativos directos frente a ningún fármaco de su grupo. En cualquier caso, no parece que presente ventajas en eficacia y seguridad frente a ellos por lo que, en caso de necesitar una resina, sería más adecuado seleccionar la colestiramina, que ha demostrado reducir la morbimortalidad cardiovascular en pacientes con hipercolesterolemia.

Es de gran importancia notificar a la Unidad de Farmacovigilancia del País Vasco las sospechas de reacción adversa a los nuevos medicamentos.

Posibilidades de calificación:

Importante mejora terapéutica: ***

Modesta mejora terapéutica: **

Aporta en situaciones concretas: *

No supone un avance terapéutico: ●

No valorable: información insuficiente ?

Comité de redacción: Iñigo Aizpurua, Julia Fernández, Susana Fernández, Juan José García, Josu Ibarra, Nekaine Jaio, Itxasne Lekue, Eulali Mariñelarena, Carmela Mozo, Justo Múgica, Margarita Odriozola, Elena Olloquiegui, Isabel Porras, María Torrecilla, M^a Teresa Santamarta.



Esta Ficha «Nuevo medicamento a examen» se ha extraído como resumen de un Informe de Evaluación más extenso, que está a disposición de toda persona interesada en la web. También se puede solicitar a los Farmacéuticos de Comarca, o bien al CEVIME. Tel. 945 01 92 66 - e-mail: cevime-san@ej-gv.es

La calificación ha sido asignada conjuntamente por los CENM de Andalucía, Cataluña, País Vasco, Aragón y Navarra. La información que aquí se presenta es la disponible hasta el momento y es susceptible de modificaciones futuras en función de los avances científicos que se produzcan.

INDICACIONES APROBADAS¹

El colesevelam está indicado:

- en combinación con estatina, como tratamiento coadyuvante a la dieta para proporcionar una reducción adicional en el c-LDL en adultos con hipercolesterolemia primaria que no están controlados adecuadamente con una estatina sola.
- en monoterapia como tratamiento coadyuvante a la dieta para la reducción del c-total y del c-LDL elevados, en adultos con hipercolesterolemia primaria para los que el tratamiento con estatinas es inapropiado o no es bien tolerado.
- junto con ezetimiba, con o sin estatina, en adultos con hipercolesterolemia primaria incluyendo a los pacientes con hipercolesterolemia familiar.

Contraindicado en obstrucción intestinal o biliar¹.

MECANISMO DE ACCIÓN^{1,2}

El colesevelam es una resina o secuestrador de ácidos biliares.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN¹

Terapia combinada con estatina, con o sin ezetimiba. **Dosis recomendada:** 4-6 comp./día, en una o dos tomas, con las comidas. **Dosis máxima:** 6 comp./día.

Monoterapia. **Dosis inicial recomendada:** 6 comp./día, en una o dos tomas, con las comidas. **Dosis máxima:** 7 comp./día.

EFICACIA CLÍNICA²⁻¹³

No se han realizado ensayos que comparen la eficacia de colesevelam frente a las otras resinas disponibles: colestipol y colestiramina. Se han publicado doce ensayos clínicos aleatorizados que comparan su eficacia frente a placebo en pacientes con hipercolesterolemia leve-moderada, en monoterapia^{3,4} o como terapia adicional a estatinas⁵⁻⁸ (tres publicados conjuntamente⁹), ezetimiba^{9,10}, estatina+ezetimiba¹¹ o fenofibrato¹².

En los estudios de terapia combinada, excepto en uno¹¹, no está claro si la población incluida estaba inadecuadamente controlada con dosis máximas toleradas de estatinas o era intolerante a las mismas, porque no era un criterio de inclusión.

La variable principal en todos los ensayos ha sido la reducción de c-LDL, variable subrogada, **medida a las 4-6 semanas**, no cumpliendo los criterios establecidos por la EMA (exige una duración mínima de 12 semanas¹³). **No existen ensayos con resultados de morbimortalidad.**

Monoterapia: el colesevelam (3,8-4,5 g/día) disminuye el c-LDL en un 15-18%, el c-total en un 10% y aumenta ligeramente el c-HDL y un máximo de 17% los TG².

Terapia combinada: la combinación de colesevelam+estatina resultó más eficaz en reducir el c-LDL que cada uno de los componentes por separado, pero no más eficaz que la atorvastatina 80 mg⁷. El efecto aditivo sobre la estatina en el c-LDL fue de un 8-16% con colesevelam 2,3-3,8 g/día². La adición de colesevelam 3,8 g/día a la ezetimiba 10 mg/día produjo una reducción adicional de c-LDL de un 11% (p<0,0001)⁹. La adición de colesevelam a la combinación de estatina a dosis máxima tolerada+ezetimiba produjo una reducción adicional del c-LDL de un 11%¹¹.

Según afirma el informe EPAR de la EMA², su efecto hipolipemiante parece similar al de las resinas disponibles: colesevelam a dosis de 3,8-4,5 g/día reduce el c-LDL un 15% mientras que colestiramina (24 g/día) y colestipol (30 g/día) disminuyen el c-LDL una media de 15-30%.

SEGURIDAD

Reacciones adversas (RAM)

En los ensayos clínicos, los efectos adversos más frecuentes fueron: flatulencia (11%), estreñimiento (10%), dispepsia (6%), náusea y diarrea (3%)¹⁵. También se describen como frecuentes (1-10%) el aumento de triglicéridos y la cefalea¹.

Precauciones de uso¹

- Precaución en pacientes con TG>300 mg/dl, disfgia, trastornos de la ingestión, trastornos graves de la motilidad gastrointestinal, enfermedad inflamatoria intestinal, insuficiencia hepática o cirugía mayor del tubo digestivo, en los que no se han establecido la seguridad y eficacia de colesevelam.
- Sopesar el riesgo de estreñimiento, especialmente en pacientes con cardiopatía coronaria y angina de pecho.
- Controlar las vitaminas A, D, E y parámetros de coagulación (vit. K) en pacientes sensibles a la vitamina K o con carencia de vitaminas liposolubles.

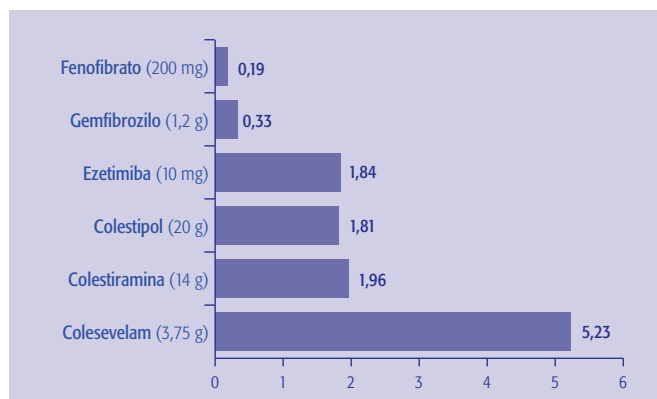
Utilización en situaciones especiales¹

- **Pediatría:** no autorizado.
- **Embarazo y lactancia:** no se dispone de datos clínicos.

Interacciones¹

- **Anticoagulantes:** no hay estudios.
- **Levotiroxina y anticonceptivos orales:** retrasar la toma de colesevelam al menos 4 h.
- **Ciclosporina:** retrasar la toma de colesevelam al menos 4 h y controlar estrechamente los niveles de ciclosporina.

COSTE (€)/DDD



LUGAR EN TERAPEUTICA

Las estatinas son los fármacos de elección para el tratamiento de la hipercolesterolemia porque han demostrado disminuir el riesgo de morbimortalidad cardiovascular a largo plazo en prevención secundaria y morbilidad en prevención primaria. Otras opciones que han demostrado su eficacia en la reducción de morbimortalidad cardiovascular son las resinas de intercambio iónico (colestiramina) o los fibratos, a utilizar en aquellos pacientes en los que las estatinas no se toleran o son insuficientes. El colesevelam no se ha comparado con colestiramina ni fibratos aunque, por comparaciones indirectas, no parece presentar ventajas respecto a ninguno de ellos en términos de reducción de c-LDL.

La relación entre los valores de c-LDL y la morbimortalidad cardiovascular está demostrada pero es compleja, por lo que el tratamiento, de acuerdo con la GPC de la CAPV¹⁶ sobre el manejo de lípidos, debe guiarse por el riesgo coronario en prevención primaria y la presencia de enfermedad cardiovascular en prevención secundaria, y no solo por la cifra de c-LDL. La extrapolación de cambios en los lípidos plasmáticos a resultados clínicos debe hacerse con mucha precaución. El colesevelam, hasta el momento, ha demostrado eficacia a través de una variable subrogada de predicción del riesgo cardiovascular (reducción de c-LDL). No obstante, es necesario disponer de resultados de morbimortalidad para decidir sobre la idoneidad de instaurar un tratamiento, especialmente cuando se trata de intervenciones preventivas, dirigidas a un amplio grupo de población, como este caso.

El colesevelam parece presentar una menor incidencia de efectos adversos gastrointestinales que el resto de resinas, aunque existe la duda de que este mejor perfil de tolerabilidad no sea real si se utilizaran dosis equipotentes².

Resulta difícil establecer el lugar en terapéutica del colesevelam cuando no se dispone de ensayos comparativos directos frente a ningún fármaco de su grupo; en cualquier caso, no parece que presente ventajas en eficacia y seguridad frente a ellos por lo que, en caso de necesitar una resina, sería más adecuado seleccionar la colestiramina, que ha demostrado reducir la morbimortalidad cardiovascular en pacientes con hipercolesterolemia.

Todas las referencias bibliográficas están disponibles en el INFORME DE EVALUACIÓN DE COLESEVELAM en: <http://www.osakidetza.euskadi.net>



Ebaluazio txosten osoa:
www.osakidetza.euskadi.net



Printzipio aktiboa:

KOLESEBELAMA

Beste erretxina bat da. Ez da aurrekoekin konparatu, eta ez dago morbiditate eta heriotza-tasari buruzko haren emaitzarik

Merkatuko izena eta aurkezpenak:

▲ CHOLESTAGEL® (Genzyme)

625 mg, 180 konprimitu (156,95 €)

Medikamentua emateko baldintzak:

Mediku-errezeta
Ikuskapen bisatua

Ebaluazio-data: 2011ko martxo

Merkaturatze-data: 2011ko maiatzean,
artean merkaturatu gabe

Baimentze-prozedura: Zentralizatua

Kalifikazioa:

**EZ DAKAR HOBEKUNTZA
TERAPEUTIKORIK**

Medikamentu berriak ez dakar abantailarik, baimendua izan den indikaziorako lehendik erabilgarri dauden beste medikamentu batzuekin alderatuta.

Kolesebelama da ioi-trukaketako erretxinen taldeko hipolipemianteko berri bat.

Eraginkortasuna. Ez da konparatu zuzenean beste erretxina batzuekin (kolestiramina eta kolestipola), eta ez zaio egin morbiditate eta heriotza-tasari buruzko entsegu klinikorik. Kolesebelamarekin egin diren entsegu kliniko gehienak laburrak (4-6 astekoak) eta lagin txikikoak dira, eta aldagai nagusi gisa aldagai subrogatu bat erabili dute —LDL kolesterolaren murrizketa—. Monoterapiaren, egunean 3,8 g-tik 4,5 g-ra bitarteko dosietan hartuta, % 15-18 murrizten du LDL kolesterola, plazeboaren aldean. Beste botika hipolipemianteko batzuen (estatinak, ezetimiba edo estatinak+ezetimiba) osagarri gisa, egunean 2,3 g-tik 3,8 g-ra bitarteko dosietan hartuta, % 8-16 gehiago murrizten du LDL kolesterola.

Segurtasuna. Entsegu klinikoetan eragin kaltegarri ohikoenak gastrointestinalak izan ziren: flatulentzia (% 11), idorreria (% 10), dispepsia (% 6), goragalea eta beherakoa (% 3). Ohikoa da (kasuen % 1-10), halaber, triglizeridoak gehitzea eta zefalea agertzea. EMA erakundearen ustez, beste erretxina batzuekin alderatuta kolesebelamak hain eragin kaltegarri erlatibo txikia du dosiak baxuegiak direlako, eta, horrenbestez, zalantzan jartzen du erretxina horren eraginkortasuna konparagarria ote den.

Kolesebelamaren balizko abantaila bat da konprimitudan egingo dagoela, eta erretxinek zapora txarra izatearen arazoa konpontzen du horrek. Dena den, egunean konprimitu asko hartu behar dira, eta horrek tratamenduaren adherentziari eragin diezaiokie. Gainera, gainerako erretxinak eta fibratoak baino askoz garestiagoa da kolesebelama.

Zaila da zehaztea kolesebelamak terapeutikan zer leku duen, haren taldeko botikekin alderatzeko zuzenean entsegurik egin ez denez. Edonola ere, ez dirudi abantailarik duenik, haiekin alderatuta, eraginkortasunari eta segurtasunari dagokienez; beraz, erretxinaren bat behar izanez gero, egokiagoa litzateke kolestiramina hautatzea, frogatu baita morbiditate eta heriotza-tasa kardiobaskularra gutxitzen duela hiperkolesterolemia duten pazienteetan.

Oso inportantea da Euskal Herriko Farmazia-zainketako Unitateari notifikatzea medikamentu berrien kontrako erreakzio-susmoak.

Kalifikatzeko aukerak:

Ona da egoera konkretuetarako: *

Hobekuntza terapeutiko handia: ***

Ez dakar hobekuntza terapeutikorik: ●

Hobekuntza terapeutiko apala: **

Ezin da balioetsi: informazio urriegia ?

Idazkuntza Batzordea: Iñigo Aizpurua, Julia Fernández, Susana Fernández, Juan José García, Josu Ibarra, Nekane Jaio, Itxasne Lekue, Eulali Mariñelarena, Carmela Mozo, Justo Múgica, Margarita Odriozola, Elena Olloquiegui, Isabel Porras, María Torrecilla, M^a Teresa Santamarta.



Fitxa hau Ebaluazio txosten zabalago baten laburpen gisa atera da. Ebaluazio hori interesatu gutzien esku-menera dago web orrian edo eska daiteke Eskualdeko Farmazialariei edo MIEZ-en Tel. 945 01 92 66 e-mail: civime-san@ej-gv.es

Kalifikazioa Andaluziako, Kataluniako, Euskal Herriko, Aragoiko eta Nafarroako MBEBek batera eman dute. Hemen aurkezten den informazioa oraingoz eskuragarri dagoen gutzia da, baina etorkizunean jasan ditzake aldaketak gertatzen diren aurrekuntza zientifikoaren arabera.

ERABILERA ONARTUAK¹

Kolesebelamaren erabilera:

- Estatinarekin batera, hiperkolesterolemia primarioa duten eta estatina bakarrik hartuta behar bezala kontrolatuta ez dauden helduetan LDL kolesterola are gehiago murrizteko dietaren laguntzaile gisa.
- Monoterapiaren, kolesterolaren gututzko altua eta LDL kolesterol altua murrizteko dietaren laguntzaile gisa hiperkolesterolemia primarioa duten helduetan, baldin eta estatina bidezko tratamendua gaizki badoakie edo ongi onartzen ez badute.
- Ezetimibarekin batera —estatinarekin edo estatinarik gabe—, hiperkolesterolemia primarioa duten helduetan, familiako hiperkolesterolemia duten pazienteak tartean direla.

Kontraindikaturak, hesteetako edo behazuneko buxadura izanez gero¹.

JARDUERA-MEKANISMOA^{1,2}

Kolesebelama erretxina bat edo behazun-azidoen bahitzaile bat da.

POSOLOGIA ETA BOTIKA EMATEKO MODUA¹

Estatinarekin **konbinatutako terapia**, ezetimibarekin edo hura gabe. **Gomendatzen den dosia:** 4-6 konp./egun, behin edo bi hartualditan, jatorduetan. **Gehienezko dosia:** 6 konp./egun.

Monoterapia. **Gomendatzen den hasierako dosia:** 6 konp./egun, behin edo bi hartualditan, jatorduetan. **Gehienezko dosia:** 7 konp./egun.

ERAGINKORTASUN KLINIKOA²⁻¹³

Ez da egin entsegurik kolesebelamaren eraginkortasuna beste erretxina erabilgarri batzuekin —kolestipola eta kolestiramina— konparatzeko. Ausazko hamabi entsegu kliniko argitaratu dira, hiperkolesterolemia arin-tartekoa duten pazienteetan duen eraginkortasuna plazeboarekin konparatzen dutenak, bai monoterapiaren^{3,4}, bai beste hauen terapia gehigarri gisa: estatina⁵⁻⁸ (hiru entsegu argitaratu dira batera⁸), ezetimiba^{9,10}, estatina+ezetimiba¹¹ edo fenofibratoa¹².

Terapia konbinatuaren azterketetan —batean izan ezik¹¹—, ez dago argi hautatutako biztanleria desegoki kontrolatua ote zegoen dosi maximo jasangarriarekin, ala dosi hori ezin ote zuen jasan, irizpide hori ez baitzen sartzen.

Entsegu guztien aldagai nagusi gisa, aldagai subrogatu bat erabili da, LDL kolesterolaren murrizketa. Aldagai hori 4-6 astera neurtu da; beraz, ez dira bete EMA erakundeak ezarritako irizpideak (gutxienez 12 aste neurtu behar izaten dira¹³). **Ez dago morbiditate eta heriotza-tasaren emaitzak dituen entsegurik.**

Monoterapia: kolesebelamak (3,8-4,5 g/egun) % 15-18 murrizten du LDL kolesterola, % 10 murrizten du kolesterolaren gututzkoa, eta pixka bat handitzen du HDL kolesterola, eta % 17, gehienez, TGak².

Terapia konbinatua: Kolesebelama+estatina konbinazioa osagaiak bereizita baino eraginkorragoa izan zen LDL kolesterola murrizten; dena den, ez zen izan atorbastatinaren 80 mg baino eraginkorragoa⁷. Estatinarekiko eragin gehigarria, LDL kolesterolari dagokionez, % 8-16koa izan zen kolesebelamaren 2,3-3,8 g emanda egunean². Kolesebelama (3,8 g/egun) ezetimibari (10 mg/egun) gehitzeak are murrizketa handiagoa eragin zuen LDL kolesterolean: % 11koa ($p < 0,0001$)⁹. Azkenik, kolesebelama estatinarekin dosi maximo jasangarria+ezetimiba konbinazioari gehitzeak are murrizketa handiagoa eragin zuen LDL kolesterolean: % 11koa¹¹.

EMA erakundearen EPAR txostenak² diotenari jarraiki, badirudi kolesebelamak beste erretxina erabilgarri batzuen antzeko eragin hipolipemiantea duela: kolesebelamak, egunean 3,8-4,5 g-ko dosietan hartuta, % 15 murrizten du LDL kolesterola; kolestiraminak (24 g/egun) eta kolestipolak (30 g/egun), berriz, % 15-30 murrizten dute, batez beste, LDL kolesterola.

SEGURTASUNA

Kontrako erreakzioak

Entsegu klinikoetan eragin kaltegarri ohikoak hauek izan ziren: flatulentzia (% 11), idorreria (% 10), dispepsia (% 6), goragalea eta beherakoa (% 3)¹⁵. Ohikoa da (kasuen % 1-10), halaber, triglizeridoak gehitzea eta zefalea agertzea¹.

Kontuz kasu hauetan¹

Kontuz ibili behar da sintoma hauek dituzten pazienteekin: TG>300 mg/dl, disfagia, irenste-nahasteak, mugikortasun gastrointestinalen nahaste larriak, hesteetako hantura, gibelesko gutxiegitasuna edo

digestio-hodiaren kirurgia handia, haietan ez baita kolesebelamaren segurtasuna eta eraginkortasuna neurtu.

Idorreria-arriskua ondo neurtu behar da; bereziki, kardiopatia koronarioa eta bularreko angina duten pazienteetan.

Kontrolatu A, D, E bitaminak eta koagulazio-parametroak (K bitamina), K bitaminarekiko sentikorak diren edo bitamina lipodisolbagarrien gabezia duten pazienteetan.

Egoera berezietan erabilteza¹

– **Pediatria:** ez dago baimenduta.

– **Haurdunaldia eta edoskitzaroa:** ez dago datu klinikorik.

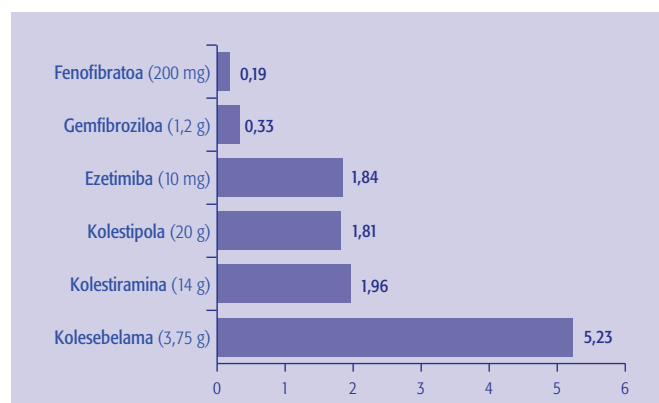
Interakzioak¹

– **Antikoagulatzaileak:** ez dago azterketarik.

– **Lebotiroxina eta ahotiko antisorgailuak:** atzeratu kolesebelamaren hartualdia gutxienez 4 ordu.

– **Ziklosporina:** atzeratu kolesebelamaren hartualdia gutxienez 4 ordu, eta zorrotz kontrolatu ziklosporina-mailak.

KOSTUA (€) / DDD



TERAPEUTIKAN DUEN KOKAPENA

Estatinak hautatu dira hiperkolesterolemia tratatzeko; izan ere, frogatu dute epe luzera gutxitzen dutela morbiditate eta heriotza-tasa kardiobaskularraren arriskua prebentzio sekundarioan, eta morbiditate-arriskua, prebentzio primarioan. Ioi-trukaketako erretxinek (kolestiramina) eta fibratoek ere frogatu dute eraginkorrak direla morbiditatea eta heriotza-tasa murrizten; estatinak jasan ezin dituzten edo nahikotzat ez dituzten pazienteetan erabiltekoak dira. Kolesebelama ez da konparatu ez kolestiraminarekin, ez fibratoekin; dena den, zeharkako konparazioak direla eta, ez dirudi abantailarik duenik haiekiko, LDL kolesterola murrizteari dagokionez.

LDL kolesterolaren balioen eta morbiditate eta heriotza-tasa kardiobaskularraren arteko erlazioa frogatuta dago, baina konplexua da; beraz, EAEko Praktika Klinikoaren Gidaren arabera¹⁶ (lipidoen tratamenduari buruzkoa), aintzat hartu behar da arrisku koronarioa prebentzio primarioan, eta gaixotasun kardiobaskularraren presentzia prebentzio sekundarioan, eta ez bakarrik LDL kolesterolaren zifrak. Lipido plasmatikoen aldaketak emaitza klinikoetara estrapolatzean, oso kontuz ibili behar da. Oraingo frogatu da kolesebelama eraginkorra dela arrisku kardiobaskularra aurreikusten duen aldagai subrogatu batekin (LDL kolesterola murrizten). Nolanahi ere, ezinbestekoa da morbiditate eta heriotza-tasaren emaitzak izatea, tratamendua ezartzea egokia den ala ez erabakitzeko; bereziki, prebentzio-jarduerak direnean, herritar-multzo handi bati zuzendua, kasu honetan bezala.

Badirudi kolesebelamak eragin kaltegarri gastrointestinal gutxiago dituela gainerako erretxinek baino, baina zalantza dago ea tolerantzia-profil hobe hori benetakoa ote den dosi ekipotentek erabiliz gero².

Zaila da zehaztea kolesebelamak terapeutikan zer leku duen, haren taldeko botikekin alderatzeko zuzeneko entsegurik egin ez denez. Edonola ere, ez dirudi abantailarik duenik, haiekin alderatuta, eraginkortasunari eta segurtasunari dagokionez; beraz, erretxinaren bat behar izanez gero, egokiagoa litzateke kolestiramina hautatzea, frogatu baita morbiditate eta heriotza-tasa kardiobaskularra gutxitzen duela hiperkolesterolemia duten pazienteetan.

Bibliografia-erreferentzia guztiak eskuragarri daude «INFORME DE EVALUACIÓN DE COLESEBELAM» izeneko txostenean, web-orri honetan: <http://www.osakidetza.euskadi.net>