



e-butlletí groc noticias

Con el fin de complementar la información ofrecida en butlletí groc, hace un año abrimos una nueva **sección de noticias** en el web. Desde entonces hemos ido publicando noticias sobre diferentes aspectos relacionados con los medicamentos y la terapéutica. También destacamos algunos artículos de interés de reciente publicación, cuyos comentarios se pueden consultar en la base de datos SIETES.

http://www.icf.uab.es/bgnews_e

¡Esperamos que les sea útil!

bg

Antiguos fármacos disfrazados de novedad

Cada año se comercializan decenas de nuevos medicamentos. Son presentados como innovaciones y en general tienen un precio elevado. En realidad muy pocos aportan un progreso terapéutico tangible para los pacientes.¹ Sin embargo estos “nuevos” medicamentos son fuertemente promovidos, porque son patentados y el laboratorio titular goza de una situación de monopolio. Cuando la patente caduca, otras compañías tienen derecho a fabricar y vender versiones genéricas. La legislación española garantiza la calidad y la bioequivalencia de los medicamentos genéricos, es decir que estos productos dan lugar a concentraciones de fármaco en sangre que no son diferentes de las del producto de marca. Dada esta garantía de equivalencia y como los medicamentos genéricos son sensiblemente más baratos, su comercialización y uso cuando ha finalizado el período de patente de la marca original ayuda mucho a contener el gasto farmacéutico.²

Muchos laboratorios fabricantes de medicamentos de marca utilizan estrategias para alargar tanto como pueden el período de exclusividad. Es cada día más común la comercialización y promoción intensiva de nuevas formulaciones o de derivados de medicamentos con la patente a punto de caducar. Su promoción se basa en supuestas ventajas sobre el medicamento original.³⁻⁵

Por otra parte, la Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y

productos sanitarios (BOE 27 de julio), establece que la innovación es un criterio para la financiación de los medicamentos y reconoce que determinadas innovaciones galénicas pueden ser consideradas como una mejora terapéutica.⁶ En este número se comentan algunos ejemplos y su impacto sobre pacientes, prescriptores y sistema de salud.

Cambios de formulación farmacéutica

Modificar la formulación de un producto puede mejorar la toxicidad, la eficacia, la comodidad, o la adhesión al tratamiento. Sin embargo, casi nunca las supuestas ventajas de la nueva formulación han sido demostradas en un ensayo clínico comparativo con la formulación original. Todo ello sugiere que el nuevo producto es promovido más para defender una cuota de mercado que para mejorar la atención al paciente. La **mirtazapina** en comprimidos recubiertos (Rexer®) y después en comprimidos dispersables (Rexer® Flas), el **diclofenaco** en comprimidos “entéricos” (Voltaren®) y posteriormente en comprimidos dispersables (Dolo Voltaren®), y el **piroxicam** en liotabs (Feldene Flas®) (véase el Cuadro 1), son algunos ejemplos.

En algunos casos, estos cambios de formulación se acompañan de la retirada de la formulación original. Esto es lo que ha sucedido con la comercialización de análogos de la **insulina**. Aunque

Cuadro 1. El renacimiento de piroxicam.

- Unos años después de la comercialización del piroxicam original, el laboratorio lanzó una nueva formulación en comprimidos liofilizados (liotabs) (Feldene Flas®) de disolución rápida en la boca.
- La supuesta ventaja era que los liotabs se absorben con mayor rapidez que los comprimidos no liofilizados. Sin embargo, algunos estudios indican que el fármaco presente en estos comprimidos, igual que el de los originales, se absorbe en el duodeno.
- Los datos sobre su eficacia son escasos y provienen de estudios con importantes limitaciones metodológicas.

en algunos pacientes estos productos podrían tener alguna ventaja sobre las formulaciones originales, su comercialización se ha acompañado de la retirada de antiguas insulinas. Esto ha motivado problemas en pacientes diabéticos que ya estaban bien estabilizados con ellas.⁷

Formas de liberación modificada

Modificar las propiedades de liberación de una forma oral puede alargar el efecto del medicamento. En algunos casos esto puede ser beneficioso, como para prolongar la acción de fármacos de efecto breve (por ej., nifedipina), reducir la frecuencia de su administración (morfina), o reducir fluctuaciones de las concentraciones plasmáticas (litio). El objeto de estos desarrollos es minimizar el impacto de caducidad de patente, pero no suelen ofrecer ventajas clínicas significativas.⁸

El **metilfenidato** es un psicoestimulante anfetamínico aprobado como parte del tratamiento del trastorno por déficit de atención con hiperactividad en niños mayores de 6 años y en adolescentes. El de liberación inmediata (Rubifen®, Omozin®) tiene una semivida de eliminación corta (3 h) y se administra tres veces al día. En el 2003 se comercializó una especialidad de metilfenidato de liberación prolongada (Concerta®) que se puede administrar una sola vez al día, pero a un coste casi 10 veces superior. En la mayoría de los pacientes la mejoría de la comodidad de posología no justifica esta diferencia de coste.⁹

Los preparados de administración semanal o mensual de **bifosfonatos** para el tratamiento de la osteoporosis también se promueven con el argumento de que mejoran la adhesión al tratamiento. No obstante, los datos disponibles indican que la reducción de la frecuencia de dosificación sólo tendría un efecto modesto sobre la adhesión al tratamiento.¹⁰

Combinaciones de fármacos

Otra estrategia consiste en comercializar y promover la combinación a dosis fijas de dos fármacos, uno de ellos con la patente a punto de caducar. El argumento suele ser que si se reduce el número de comprimidos mejora la adhesión al tratamiento. Habitualmente no hay pruebas de eficacia clínica que demuestren esta supuesta ventaja. Un ejemplo es la comercialización de la combinación a dosis fijas de **alendronato** más **vitamina D₃** (Fosavance®) al caducar la patente de alendronato.¹¹ La administración de un comprimido a la semana de esta combinación no ha sido evaluada en la prevención de fracturas.¹² Por otra parte, el contenido en vitamina D es insuficiente para el tratamiento del déficit de vitamina D, y también para prevenirlo en pacientes de alto riesgo, por ej., personas de edad avanzada en residencias, para quienes las necesidades diarias óptimas son de 800 UI al día (el doble de la combinación).¹³ El coste del tratamiento es más elevado que con alendronato genérico más calcio y vitamina D, y no ahorra la necesidad de un suplemento de calcio. Además, las combinaciones a dosis fijas tienen el inconveniente de la falta de flexibilidad para un tratamiento óptimo.

En algunos casos la fuerte promoción de una combinación a dosis fijas de dos fármacos puede favorecer que se use uno de ellos sin que sea necesario. Así, en el asma los corticoides se dan como tratamiento de fondo, y los estimulantes β -adrenérgicos de larga duración para los pacientes que no responden adecuadamente al corticoide solo. La promoción exagerada de combinaciones a dosis fijas de corticoides con estimulantes β -adrenérgicos de larga duración ha determinado que muchos pacientes tomen estos fármacos de manera continuada sin necesitarlos realmente. Recordemos que el uso continuado de estimulantes β -adrenérgicos determina un pronóstico desfavorable en caso de ataque agudo.^{14,15}

Estereoisómeros

Cuando en la estructura de una molécula hay un átomo de carbono asimétrico (es decir, con cuatro radicales diferentes entre sí), el producto se puede encontrar en dos formas o isómeros. Representados en un plano, estos isómeros, conocidos como enantiómeros o estereoisómeros, son imágenes especulares (como las dos manos de una persona). Muchos medicamentos comercializados contienen una mezcla de los dos isómeros de la molécula del fármaco (mezcla racémica).¹⁶ Esta diferencia estructural puede tener importancia para la acción del fármaco. En los últimos años se han comercializado varios medicamentos que contienen sólo uno de

los estereoisómeros de la mezcla racémica originalmente comercializada. En general no suponen ninguna ventaja clínica real respecto a sus mezclas racémicas.¹⁷ Sin embargo, su consumo y los costes aumentan de manera injustificada. Por ejemplo, en 2005 en la Región Sanitaria de Girona, el coste añadido generado por la prescripción de los estereoisómeros en vez de las formas racémicas fue de casi medio millón de euros.¹⁸

En teoría, un enantiómero podría tener la ventaja de ser más selectivo y tener menos efectos adversos, de una mejoría en el inicio y la duración del efecto, o de un menor riesgo de interacciones farmacológicas.¹⁹ Pero el uso de un enantiómero en vez de la mezcla racémica no es necesariamente beneficioso. Por ejemplo, el **dilevalol**, uno de los isómeros del **labetalol**, fue más hepatotóxico que la mezcla racémica y no llegó a ser comercializado. Como con cualquier nuevo fármaco, se necesitan pruebas claras de que las posibles ventajas de un enantiómero se traducen en la clínica en una mayor eficacia o menor toxicidad.

El **escitalopram** (Cipralex®, Entact®, Esertia®) es el enantiómero activo del citalopram, un antidepresivo inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina (ISRS) cuyo consumo en Cataluña se había multiplicado casi por cinco entre 1998 y 2003.²⁰ Poco antes de que caducara la patente de citalopram, el laboratorio fabricante comercializó el escitalopram para el tratamiento de la depresión mayor, el trastorno de angustia, la fobia social y el trastorno de ansiedad generalizada. En el Reino Unido, en 2003 el fabricante de escitalopram fue denunciado porque promovía que era más eficaz y tenía menos efectos adversos que el citalopram.²¹ En ensayos clínicos comparativos a corto plazo en pacientes con depresión moderada o grave no se han observado diferencias significativas de eficacia entre los tratados con 10-20 mg al día de escitalopram y los tratados con 20-40 mg al día de citalopram.²² El perfil de efectos adversos también es similar.²³ En cambio, el coste de seis meses de tratamiento con escitalo-

pram a dosis de 10 mg al día es un 18% más alto que el de un tratamiento con 20 mg al día de citalopram genérico. Véanse otros ejemplos en el Cuadro 2.

Metabolitos y análogos

También se desarrollan fármacos y también a partir de metabolitos activos. Un ejemplo fue la **desloratadina** (Aerius®, Azomyr®), el principal metabolito activo de la loratadina. No hay estudios comparativos que demuestren alguna ventaja en eficacia o seguridad a dosis equipotentes sobre la loratadina, y es más cara.

La **pregabalina** (Lyrica®) es el enantiómero S análogo del GABA. Es muy similar a la gabapentina. Está autorizada para el tratamiento de la epilepsia, el dolor neuropático y el trastorno de ansiedad generalizada. Fue comercializada cuando caducó la patente de la gabapentina.²⁴ No hay datos directos que sugieran que la pregabalina tenga un inicio de acción más rápido que la amitriptilina; tampoco hay estudios comparativos entre pregabalina y gabapentina o carbamacepina, tanto en la epilepsia como en el dolor neuropático. El perfil de efectos adversos es similar al de la gabapentina, y faltan datos sobre su toxicidad a largo plazo.²⁵ A pesar de ello, la pregabalina es objeto de intensa promoción, y su consumo aumenta. Aunque en el dolor neuropático hay pocas opciones terapéuticas y de eficacia limitada, no hay datos que indiquen que sea preferible utilizar pregabalina en lugar de gabapentina genérica, que es más barata.

Conclusiones

En los últimos años se comercializan nuevos medicamentos que son presentados como innovaciones terapéuticas y que, de hecho, son nuevas formas de fármacos ya existentes. La

Cuadro 2. Algunos estereoisómeros sin ventajas clínicas demostradas, comercializados a partir de las mezclas racémicas.

- La **levocetiricina** (Muntel®, Sopras®, Xazal®), el enantiómero activo de la cetiricina, fue comercializada como un “nuevo” antihistamínico justo antes de que caducara la patente de cetiricina. En un único ensayo comparativo con cetiricina en la rinitis alérgica estacional ha mostrado una eficacia y toxicidad similares, pero el coste es más alto.
- El **esomeprazol** (Axiago®, Nexium®) es el isómero S del omeprazol. Fue comercializado antes de que caducara la patente del omeprazol. Se ha sugerido que el esomeprazol es sometido a una menor metabolización hepática de primer paso y que tendría mayor biodisponibilidad y daría lugar a menos variabilidad interindividual. Sin embargo, no se ha demostrado que sea más eficaz ni más seguro que el omeprazol a dosis equipotentes, y es más caro que los genéricos de omeprazol.
- El **dexketoprofeno** (Aldoquir®, Enantyum®, Ketesse®, Pyrsal®, Quiralam®) es el enantiómero del ketoprofeno responsable en gran parte de la acción farmacológica. Aunque se ha sugerido que el otro enantiómero (levo) podría aumentar la toxicidad, no hay datos que indiquen que el dexketoprofeno sea menos tóxico. Faltan ensayos clínicos bien realizados que permitan establecer sus supuestas ventajas sobre el ketoprofeno.

introducción de estos medicamentos es una estrategia de los laboratorios para alargar la explotación comercial en exclusiva de los medicamentos de marca antes de la comercialización de los genéricos correspondientes. Para desarrollar esta estrategia se modifican las formulaciones farmacéuticas, se combina el fármaco de interés con otro, o se comercializa un metabolito o un estereoisómero del fármaco original. Estos medicamentos son objeto de intensa promoción, y son presentados como verdaderas innovaciones. En realidad, la mayoría no ofrece ventajas clínicas demostradas sobre los ya existentes y generan confusión. Antes de decidir su financiación, el sistema de salud debería asegurarse de que aportan alguna ventaja real para los pacientes, a un precio razonable.

Bibliografía

1. Anónimo. Butll Groc 2004;17:13-18.
<http://www.icf.uab.es/informacion/boletines/bg/bg175.04e.pdf>
2. Anónimo. Butll Inf Ter 1999;11:1-3.
<http://www.icf.uab.es/informacion/boletines/Bit/BIT110199.pdf>
3. Anónimo. Drug Ther Bull 2006;44:73-77.
<http://www.icf.uab.es/WebsietesDB/shortcut.asp?refid=78292>
4. Kubler P. Aust Prescriber 2006;29:148-49.
<http://www.australianprescriber.com/upload/pdf/articles/838.pdf>
5. House of Commons Health Committee, 2005. The influence of the pharmaceutical industry. Fourth Report of session 2004-05. HC 42-I. London: The Stationery Office Limited.
<http://www.publications.parliament.uk/pa/cm200405/cmselect/c/mhealth/42/42.pdf>
6. Anónimo. Inf Ter SNS 2006;30:56-58.
<http://www.msc.es/biblioPublic/publicaciones/docs/leyGarantias.pdf>
7. Anónimo. Butll Groc 2006;19:9-12.
<http://www.icf.uab.es/informacion/boletines/bg/bg193.06e.pdf>
8. Anónimo. Bol Inf Ter Sacylite 2004;4:1-4.
http://www.sanidad.jcyl.es/sanidad/cm/sanidad/images?locale=es_ES&textOnly=false&idMmedia=39743
9. Metilfenidato Oros.
<http://www.icf.uab.es/hospital/informes/cast/2004/09-04metilfenidato-es.pdf>
10. Compston JE, Seeman E. Lancet 2006;368:973-74.
<http://www.icf.uab.es/WebsietesDB/shortcut.asp?refid=78027>
11. Anónimo. Ficha de Evaluación Terapéutica. SNS-O 2006, N° 2.
12. National Prescribing Service Newsletter.
http://www.nps.org.au/resources/NPS_News/news49/news49.pdf
13. Anónimo. Rev Prescrire 2006;26:732.
14. Anónimo. Butll Groc 2003;16:9-11.
<http://www.icf.uab.es/informacion/boletines/bg/bg163.03e.pdf>
15. Orriols R, Vallano A. Med Clin (Barc) 2007 (en prensa).
16. Tucker GT. Lancet 2000;355:1085-87.
<http://www.icf.uab.es/WebsietesDB/shortcut.asp?refid=50104>
17. Aguilar Salmerón R. Butll Inf Farmacoter Gir 2006;46:1-4.
<http://www.icf.uab.es/WebsietesDB/shortcut.asp?refid=78783>
18. Palacios Soto M, Roig Castella Anna M. Butll Inf Farmacoter Gir 2006;46:5-6.
<http://www.icf.uab.es/WebsietesDB/shortcut.asp?refid=78784>
19. Anónimo. Boletín de Información Farmacoterapéutica de Navarra 2005;13:1-6.
http://www.cfnavarra.es/WebGN/SOU/publicac/BJ/textos/Bit_v13n1.pdf
20. Anónimo. Butll Farmacovigilància de Catalunya 2004;2:1-3.
<http://www.gencat.net/salut/depsan/units/sanitat/pdf/esbfcv012004.pdf>
21. Dyer O. BMJ 2003;326:1004.
22. Anónimo. Rev Prescrire 2004;24:325-28.
23. National Prescribing Centre. MeRec Extra 2005;18.
http://www.npc.co.uk/MeReC_Extra/2005/no18_2005.pdf
24. European Medicines Agency (EMA), 2004. European Public Assessment Report (EPAR)-Lyrica.
<http://www.emea.europa.eu/>
25. Anónimo. Rev Prescrire 2005;25:405-09.
<http://www.icf.uab.es/WebsietesDB/shortcut.asp?refid=74135>

Encontrarán más información sobre las cuestiones tratadas en este boletín en la base de datos SIETES en <http://www.icf.uab.es> o bien en <http://www.sietes.org>, usando las palabras clave correspondientes a nombres de fármacos (en DCI), FORMULACIÓN FARMACÉUTICA, LIBERACIÓN SOSTENIDA, ENANTIÓMEROS, ESTEREOISÓMEROS, FÁRMACOS YO TAMBIÉN, GENÉRICOS, MERCADO y PATENTES.

Director Joan-Ramon Laporte. **Redactora jefe** Montserrat Bosch.

Comité de redacción C Aguilera, A Agustí, M Bosch, I Danés, R Llop.

Comité editorial JM Arnau, D Capellà, JM Castel, G Cereza, E Diogène, A Figueras, I Fuentes, L Ibáñez, JR Laporte, C Pedrós, A Vallano, X Vidal.

Fundació Institut Català
de Farmacologia



© Fundació Institut Català de Farmacologia. Hospital Vall d'Hebron, P Vall d'Hebron 119-129, 08035 Barcelona. Tel. 93 428 30 29. Fax 93 489 41 09. <http://www.icf.uab.es>. La Fundació Institut Català de Farmacologia es independiente de los laboratorios farmacéuticos y de las administraciones sanitarias. No tiene finalidades de lucro y promueve un uso óptimo de los medicamentos.

Los artículos y notas publicados en Butlletí Groc no pueden ser utilizados para anuncios, publicidad u otra promoción de ventas, ni pueden ser reproducidos sin autorización escrita.

ISSN 0214-1930 - Depósito legal: B-20.962-88

Suscripciones. España, 17,50 ; extranjero 18,75\$. Las peticiones de suscripción de estudiantes, que son gratuitas, deben dirigirse a la Fundació Institut Català de Farmacologia (adjuntando fotocopia del carnet de estudiante).

El Butlletí Groc es miembro de:



Hi ha una versió d'aquest butlletí en català. Si desitgeu rebre informació de manera regular en català, comuniqui-ho a la Fundació Institut Català de Farmacologia.

