

Especialidades farmacéuticas orales de liberación modificada

J. Honorato

Servicio de Farmacología Clínica. Clínica Universitaria de Navarra. Pamplona

En relación con el artículo que lleva por título «*Especialidades farmacéuticas orales de liberación modificada: ¿una estrategia encubierta para prolongar la vida de la patente?*», me tomo la libertad de hacer algunas pequeñas observaciones.

La primera de ellas es que el título puede llamar a engaño porque no es posible prolongar la vida de una patente. Un medicamento nuevo tiene una patente que dura 10-15 años, según los países, para proteger el producto pero no se puede prolongar la patente inicial.

La utilización de preparados de liberación modificada (PLM) representa una serie de ventajas para el paciente que se vive de una forma muy directa cuando se ejerce la clínica y se tiene una responsabilidad inmediata, y no teórica o administrativa, sobre su tratamiento. Aunque sólo fuera, y no es la única, la ventaja de conseguir un buen cumplimiento de la pauta posológica ya sería suficiente como para justificar su empleo.

Los inconvenientes de los PLM como pueden ser: alteraciones del tránsito intestinal, problemas asociados a la manipulación, situaciones de sobredosificación, etc., solamente afectan a casos muy puntuales que quedan minimizados ante el gran número de pacientes que mejoran el cumplimiento y, por lo tanto, la eficacia del resultado.

Puede que el precio de adquisición de las formulaciones PLM sea más elevado que el de las formulaciones habituales, pero las más elementales nociones de farmacoeconomía nos han enseñado que el precio de adquisición de un fármaco es mucho menos importante que el coste global del tratamiento del proceso. Lo más caro es un tratamiento ineficaz y el incumplimiento tiene mucha culpa de ello.

Hoy día sabemos que el cumplimiento es la pieza clave para conseguir una buena eficacia en el tratamiento de enfermedades crónicas que no producen demasiadas molestias al paciente. Ciñéndome al caso de la hipertensión arterial, uno de los campos que mejor conozco, es uno de los ejemplos más típicos, en los que el cumplimiento es muy bajo y la tasa de pacientes compensados apenas llega al 30%.

Cualquier esfuerzo que pueda hacerse para mejorar este cumplimiento es rentable y en esa dirección van los PLM.

Como no es posible comentar todos los fármacos que se citan en el artículo, quisiera ceñirme a la hipertensión arterial (HTA), y en concreto a los diuréticos tiazídicos, donde encontramos, a título de ejemplo, algunas apreciaciones sobre la indapamida retard. Como se cita en el artículo, es cierto que la duración de acción

de indapamida en su formulación tradicional es prolongada. Pero no sólo se trata de eso, sino que las recomendaciones de la EMEA¹ sobre el desarrollo de nuevos productos apuntan a la necesidad de mejorar la aceptabilidad y la relación eficacia/aceptabilidad. Me parece que la consecución de una formulación que sin modificar la biodisponibilidad suministra unas concentraciones plasmáticas estables y sin C_{máx} elevadas, que eran las responsables de muchas reacciones adversas, supone un avance que se debe tener en cuenta para un mejor cumplimiento y por el bien del paciente^{2,3}. En relación con este punto es cierto que la clortalidona, dada su duración de acción, podría en teoría utilizarse en días alternos, pero resulta peligroso establecer una relación directa entre la duración de acción y el control estricto de la presión arterial, que no justificaría esta pauta posológica.

Sin embargo, la comparación de la indapamida retard con otros diuréticos tiazídicos debe ir más lejos que el mero cumplimiento de las pautas posológicas o la seguridad, y se extiende a la reducción de la hipertrofia ventricular izquierda y a los efectos beneficiosos en pacientes con diabetes tipo 2 que ha demostrado la indapamida y no otros diuréticos tiazídicos^{4,5}. Todo ello corrobora que la aceptación del efecto clase, según el cual todos los fármacos de un mismo grupo son iguales, carece de fundamentos basados en evidencias.

Por otro lado, los estudios que se realizaron cuando apareció la formulación retard permitieron observar que no se perdía eficacia antihipertensiva reduciendo a la mitad la dosis de indapamida y así se viene utilizando actualmente con un buen rendimiento terapéutico^{6,7}. La posibilidad de reducir un 50% la dosis de cualquier fármaco no es algo banal, sino que, por el contrario, tiene mucha importancia en tratamientos tan prolongados como sucede en el caso de los pacientes hipertensos.

Indapamida retard ha sido muy bien estudiada desde el punto de vista clínico. Por lo que he podido recopilar, se han tratado alrededor de 6.000 pacientes en ensayos clínicos de fases II y III y se ha comparado frente a inhibidores de la enzima de conversión de angiotensina (IECA), antagonistas del calcio y ARA II demostrando en todos ellos su eficacia⁸⁻¹⁰. Además, sigue siendo objeto de importantes ensayos independientes como el realizado por el Imperial College en más de 2.000 ancianos de edad superior a los 80 años, cuya contribución será demostrar si existe una edad límite para tratar la HTA¹¹. Todo esto contradice la aseveración que se hace en el artículo según la cual «exis-

ten pocos estudios que avalen la seguridad de indapamida retard». Tampoco parece exactamente cierto el que no demuestre ventajas en el estudio que se cita frente a hidroclorotiazida, porque en ese estudio se demuestra que en pacientes ancianos con hipertensión sistólica aislada indapamida retard es significativamente más potente que la hidroclorotiazida a las dosis habitualmente recomendadas¹⁰.

En todas las recomendaciones internacionales que han aparecido en los dos últimos años se aconseja empezar el tratamiento de los pacientes hipertensos con dosis bajas de diuréticos que tengan una duración de acción de 24 horas¹²⁻¹⁴. En nuestro país, estas dosis bajas están representadas únicamente por indapamida retard porque no existe una formulación de hidroclorotiazida equivalente a estas dosis que se recomiendan de inicio.

En conjunto, llama la atención la seguridad con que se afirma que indapamida retard no aporta nada nuevo cuando se trata de un fármaco cuya comercialización ha sido aceptada en más de 100 países, entre ellos Estados Unidos y Japón cuyas agencias de registro tienen un elevado nivel de exigencia universalmente reconocido. En este momento, se calcula que puede haber en tratamiento con este fármaco unos 4 millones de pacientes. Tampoco se entiende bien como, si se trata de un medicamento que no aporta nada, las mismas autoridades españolas han autorizado su comercialización en nuestro país sin darse cuenta de lo que estaban haciendo.

Por problemas de espacio no es posible analizar el caso de otros medicamentos que se citan en el artículo, pero podrían añadirse muchas objeciones similares a las que se citan para el caso de la indapamida retard.

En conclusión, no parece conveniente trivializar de esta manera las formulaciones PLM cuyas ventajas han sido aceptadas y comprendidas por muchísimos médicos que las utilizan habitualmente, médicos a los que lo que realmente les preocupa es que sus pacientes estén tratados con medicamentos eficaces, seguros y que faciliten el buen cumplimiento, porque están convencidos no sólo de que esa forma de actuar es la mejor para el paciente, que es lo que importa, sino porque, además, saben que también es lo menos costoso. ■

Bibliografía

1. Guidelines on how to develop new chemical entity. EMEA directive 2001/83/EC.
2. Damien G, Huet de Barochez B, Schiavi P. Galenic development and pharmacokinetic profile of indapamide Sustained Release 1.5 mg. *Clin Pharmacokinet* 1999; 37 (Supl 1): 13-19.
3. Schiavi P, Jochensen R, Guez D. Pharmacokinetics of sustained and immediate release formulations of indapamide after single and repeated oral administration in healthy volunteers. *Fund Clin Pharmacol* 2000; 14: 139-146.
4. Gosse P, Sheridan DJ, Zannad F, et al. Regression of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients treated with indapamide SR 1.5 mg versus enalapril 20 mg: the LIVE study. *J Hypertens* 2000; 18: 1.465-1.475.
5. Marre M, Puig JG, Kokot F, et al. Equivalence of indapamide SR and enalapril on microalbuminuria reduction in hypertensive patients with type 2 diabetes: the NESTOR study. *J Hypertens* 2004; 22: 1.613-1.622.
6. Guez D, Mallion JM, Degaute JP, et al. Low-dose antihypertensive therapy with indapamide 1.5 mg sustained-release coated tablets: pooled data from two European multicenter randomized double-blind studies in 690 patients. *Arch Mal Coeur* 1996; 89 (IV): 17-25.
7. Ambrosioni E, Safar M, Degaute JP, et al. Low-dose antihypertensive therapy with 1.5 mg sustained-release indapamide: results of randomised double-blind controlled studies. *J Hypertens* 1998; 16: 1.677-1.684.
8. Leonetti G, et al. Evaluation of long-term efficacy of indapamide SR 1.5 mg in elderly hypertensive patients. *Am J Hypertens* 2001; 14 (Part 2): P-221.
9. London G, Calvo C, Schmieder R. Antihypertensive efficacy of indapamide SR vs candesartan and amlodipine in hypertensive patients: the X-CELLENT main study. *J Hypertens* 2004; 22 (supl 2): S384.
10. Emeriau JP, Knauf H, Pujadas JO, et al. A comparison of indapamide SR 1.5 mg with both amlodipine 5 mg and hydrochlorothiazide 25 mg in elderly hypertensive patients: a randomized double-blind controlled study. *J Hypertens* 2001; 19: 343-350.
11. Bulpitt C, Fletcher A, Beckett N, et al. Hypertension in the very elderly trial (HYVET). Protocol for the main trial. *Drugs Aging* 2001; 18 (3): 151-164.
12. World Health Organization (WHO)/International Society of Hypertension (ISH) statement on management of hypertension. *J Hypertens* 2003; 21: 1.983-1.992.
13. Seventh report of the Joint national committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. *Hypertension* 2003; 42: 1.206-1.252.
14. European Society of Hypertension – ESH guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2003; 21: 1.011-1.053.