

Especialidades farmacéuticas orales de liberación modificada: ¿una estrategia encubierta para prolongar la vida de la patente?

I Sastre Gervás

Farmacéutica de Atención Primaria. Gerencia de Atención Primaria. Área 6. Asturias

Resumen

Los preparados de liberación modificada (PLM) son un tipo de especialidades farmacéuticas diseñadas para modificar el lugar o la velocidad con la que se libera el principio activo. Los PLM ofrecen algunas ventajas teóricas (algunas de ellas sobreestimadas por la industria farmacéutica) en comparación con las especialidades farmacéuticas de liberación inmediata, pero también presentan una serie de inconvenientes que no hay que soslayar. Muchos medicamentos comercializados como PLM tienen características que supuestamente pueden justificar su formulación; sin embargo, y a la luz de un análisis crítico, sólo en algunos casos las ventajas teóricas se acompañan de ventajas clínicas.

Los analgésicos antiinflamatorios no esteroideos, alprazolam, fluoxetina semanal, los betabloqueadores, los nitratos, fenofibrato o indapamida son ejemplos de medicamentos que no han demostrado ninguna ventaja clínica formulados como PLM. En pocas situaciones se ha demostrado que la formulación como PLM es preferible a los preparados de liberación inmediata: así sucede con la morfina, los bloqueadores de los canales del calcio y teofilina, en los que sí se recomienda la prescripción como PLM porque conlleva una disminución significativa de la frecuencia de la dosificación o de los efectos adversos.

Dado que la prescripción de PLM por vía oral en general incrementa el coste del tratamiento farmacológico respecto a las formas de liberación inmediata, los PLM sólo se justifican en el caso de medicamentos que han demostrado alguna ventaja clínica con esta formulación y, excepcionalmente, en pacientes muy concretos con problemas de cumplimiento.

Palabras clave: preparados de liberación modificada, vía oral, evaluación, aportación terapéutica.

Summary

Modified-release formulations (MRF) are drugs designed to modify the site or speed with which an active ingredient is released. They offer certain theoretical advantages (some of which are overestimated by the drug industry) over immediate-release preparations, but also present a series of inconveniences that should not be overlooked. Many medications marketed as MRF present features that supposedly justify their formulation. However, when subjected to critical analysis, the theoretical advantages are accompanied by clinical advantages only in certain cases.

Nonsteroidal anti-inflammatory drugs, alprazolam, weekly fluoxetine, beta-blockers, nitrates, fenofibrate and indapamide are examples of drugs that have shown no clinical advantages when prepared as MRF. MRF have proved to be preferable to immediate-release preparations in few situations; such is the case with morphine, calcium channel blockers and theophylline, in which the prescription of the MRF is recommended because of the significant reduction in the frequency of administration and of adverse effects.

Given that the prescription of oral MRF generally increases the cost of a pharmacological treatment, as compared with the immediate-release forms, they are only justified in the case of drugs that have proved to offer some clinical benefit and in certain patients with compliance problems.

Key words: modified-release formulations, oral administration, evaluation, therapeutic benefit.

Introducción

La «liberación» constituye la «salida» del medicamento de la forma farmacéutica que lo transporta y generalmente implica la disolución del medicamento en algún medio corporal¹. El término «liberación modificada» define las especialidades farmacéuticas diseñadas con el objetivo de modificar el *lugar* o la *velocidad*

con la que se libera el principio activo. Estas nuevas formulaciones se conocen como «formas retard» o, más técnicamente, como «preparados de liberación modificada» (PLM).

En vista del elevado grado de penetración de especialidades farmacéuticas de medicamentos sobradamente conocidos cuya única peculiaridad es la modificación de la formulación, resulta inevitable plantearse si estas

Tabla I

CLASIFICACIÓN DE LAS FORMAS DE LIBERACIÓN MODIFICADA²⁻⁷

TIPO DE LIBERACIÓN	DESCRIPCIÓN	TIPO DE FORMULACIÓN
Liberación retardada	El medicamento es liberado en un momento distinto al de la administración, pero no se prolonga el efecto terapéutico (no se producen cambios en ningún otro parámetro farmacocinético). Son las formas gastrorresistentes enterosolubles puras, en las que el principio activo es liberado en un lugar concreto del intestino delgado.	<i>Cubierta entérica o sensible al pH:</i> la formulación consta de un polímero cuya solubilidad es pH-dependiente. Ejemplo: especialidades farmacéuticas que contienen analgésicos antiinflamatorios no esteroideos (AINE), inhibidores de la bomba de protones (IBP) o fluoxetina en dosis elevadas (Prozac® semanal 90 mg)
Liberación controlada	El principio activo se libera escalonadamente en el tiempo (la velocidad de liberación es limitante en el proceso de absorción), alargando el efecto terapéutico. Se clasifican a su vez en: Formas de acción sostenida o continuada Son las formas ideales desde el punto de vista terapéutico. La velocidad de liberación del medicamento es constante (cinética de liberación de orden cero), con el objeto de conseguir una velocidad de absorción también constante y así disminuir la fluctuación de los niveles plasmáticos. Formas de acción prolongada Son las formas más empleadas. El principio activo se libera inicialmente en proporción suficiente para alcanzar su acción, y más tarde se libera de forma lenta a una velocidad no necesariamente constante. De esta manera, se mantiene la concentración eficaz durante más tiempo que con las formas de liberación inmediata.	<i>Bombas osmóticas:</i> sistema OROS (también denominado GITS) y sistema OROS-PUSH PULL. El medicamento y el agente osmótico se integran en una membrana semipermeable. Cuando el agua penetra en la estructura, el medicamento disuelto se libera de forma constante a través de un pequeño orificio practicado con láser. Ejemplo: Adalat Oros® <i>Matrices inertes, lipídicas o hidrofílicas:</i> dispersiones moleculares o particulares del medicamento en un sistema generalmente polimérico que resiste la disgregación y regula la liberación. Ejemplo: MST continus®. <i>Microcápsulas, minigránulos, pellets o microesferas:</i> aplicación de una fina cubierta de gelatina u otros materiales de naturaleza polimérica sobre pequeñas partículas que contienen uno o varios principios activos (microencapsulación). La permeabilidad de la cubierta condiciona la velocidad de liberación. Las bolitas pueden comprimirse (Seloken retard®) o introducirse en una cápsula (Skenan®, Unilong®). <i>Formas obtenidas por modificación farmacéutica:</i> la velocidad de liberación del medicamento se reduce bien aumentando el tamaño de partícula, bien modificando la cristalización. Ejemplo: Adalat retard®.

especialidades de liberación modificada aportan algo o simplemente son una estrategia de la industria farmacéutica para prolongar la cuota de mercado de un determinado medicamento cuando ha expirado su patente y comienza la «amenaza» de la comercialización de especialidades farmacéuticas genéricas (EFG)^{2,3}.

Definición y clasificación de las formas de «liberación modificada»

La terminología empleada para estos sistemas aún no es lo bastante precisa, por lo que no existe armo-

nización. Formas de «liberación modificada» es el término que emplean las farmacopeas americana y europea como alternativa a la expresión convencional de «formas retard» para englobar los diferentes sistemas de liberación que se describen en la tabla 1²⁻⁷. En esta revisión no se hará referencia a otras formas farmacéuticas orales que no constituyen estrictamente PLM, como los «liotabs» de disgregación y disolución rápida en la boca o los complejos de inclusión con ciclodextrinas, en los que la velocidad de liberación del principio activo no es limitante en el proceso de absorción.

Ventajas teóricas de los PLM^{2,3}

1. *Reducción de la frecuencia de la dosificación para mejorar el cumplimiento terapéutico.* Los PLM permiten que los medicamentos con duración de acción corta puedan ser administrados con menor frecuencia. Está generalmente aceptado que, para la mayoría de los pacientes, reducir la frecuencia de la dosificación mejora el cumplimiento del tratamiento, sobre todo cuando la posología requiere tres o más tomas diarias⁸. Sin embargo, muchos estudios concluyen que no existen diferencias significativas en el cumplimiento observado entre las pautas de una o dos administraciones diarias⁹, especialmente en pacientes que toman muchos medicamentos, para quienes la toma única diaria de alguno de ellos sólo supone un pequeño cambio en la complejidad de sus tratamientos¹⁰. La industria farmacéutica promueve la creencia de que «una vez al día e, incluso, una vez a la semana es mejor», y en cambio soslaya algunos inconvenientes de esta posología:

- Sobredosificación: los pacientes pueden olvidar que ya han tomado su dosis y repetirla a lo largo del día.

- Infradosificación: los pacientes pueden olvidar tomar su dosis. Perder una dosis resulta particularmente problemático en preparados de administración única semanal o diaria, porque puede provocar la aparición de niveles plasmáticos subterapéuticos de forma prolongada. En pacientes con tendencia a olvidarse de las tomas, es preferible una administración diaria doble.

2. *Reducción de las fluctuaciones en las concentraciones plasmáticas (picos y valles), con la finalidad de minimizar los efectos adversos o mejorar la efectividad del medicamento.* La reducción de picos elevados puede reducir los efectos adversos, especialmente en medicamentos de absorción rápida. Asimismo, la reducción de los valles puede evitar niveles plasmáticos subterapéuticos al final del intervalo posológico, con la consiguiente pérdida de eficacia^{11,12}. Los PLM de medicamentos de margen terapéutico estrecho se comercializan para evitar los picos y valles y de esta manera mantener las concentraciones plasmáticas dentro de los límites de efectividad y toxicidad.

3. *Control de la fluctuación de las concentraciones plasmáticas en aquellos principios activos en los que una concentración plasmática constante puede conllevar tolerancia farmacológica.*

4. *Control del sitio de liberación del medicamento en el tracto gastrointestinal.* Los PLM pueden diseñarse para liberar un medicamento en un sitio determinado del tracto gastrointestinal. Por ejemplo, los preparados con cubierta entérica liberan el medicamento directamente en el intestino delgado, evitando la liberación en el estómago. Esto permite proteger el medicamento de la degradación por el ácido y también, en principio, proteger el estómago de una posible acción gastrolesiva del medicamento.

Es importante destacar que todas estas ventajas teóricas han de traducirse en un beneficio clínico: un medicamento formulado como PLM debe demostrar, mediante los correspondientes ensayos clínicos comparativos, una eficacia similar o superior o bien (ante igualdad de eficacia) un perfil de seguridad/tolerabilidad más favorable que la formulación de liberación inmediata.

Inconvenientes de los PLM

1. *Importancia de la velocidad del tránsito gastrointestinal³.* La liberación de un medicamento de un PLM depende de cambios que tienen lugar durante el tránsito gastrointestinal. En pacientes con tránsito rápido (síndrome del intestino irritable, hipertiroidismo, gastrectomía parcial)¹³, una parte de la dosis se puede perder si el preparado atraviesa el tracto gastrointestinal antes de completarse la liberación del medicamento. Por el contrario, si el tránsito se retrasa (hipotiroidismo, estreñimiento, esteatorrea, migraña, diabetes mellitus)¹³, puede producirse una liberación excesiva (*dose dumping*), lo que puede conllevar toxicidad gastrointestinal local (por ejemplo, con los AINE) o sistémica.

2. *Problemas asociados a la manipulación incorrecta de los PLM³.* Romper, masticar o abrir un PLM puede provocar la liberación inmediata de cantidades tóxicas del medicamento. Debe advertirse al paciente que, en general, los PLM *deben tragarse enteros*.

Algunos PLM, como las matrices, están ranurados y sí pueden partirse por la mitad, aunque la fracción debe tragarse entera, sin masticar, ni morder, y ser desechada si está dañada^{8,13}. El hecho de que no puedan ser machacados implica la incompatibilidad farmacéutica de muchos PLM con la administración por sonda¹⁴. Constituyen una excepción algunas especialidades farmacéuticas formuladas como micropartículas introducidas en cápsulas, que sí pueden administrarse por sonda después de abrir la cápsula, cuidando que las micropartículas se conserven intactas (por ejemplo, MST Unicontinus[®] y Skenan[®])^{13,15}.

Para saber si una determinada especialidad farmacéutica formulada como PLM puede partirse o, si se trata de una cápsula, ser abierta y administrada por sonda, debemos recurrir a la información del laboratorio. En general, estos aspectos no se contemplan en la ficha técnica, por lo que la mayoría de las recomendaciones son teóricas. Lo que está claro es que estas propiedades son inherentes a cada especialidad farmacéutica y de ningún modo extrapolables a otras especialidades PLM, aunque contengan el mismo principio activo (por ejemplo, diltiazem retard, en comprimidos, está comercializado con más de cinco nombres comerciales diferentes; dependiendo de la tecnología de la forma farmacéutica, algunos se podrán partir y otros no).

3. *Agravamiento de situaciones de sobredosis o de aparición de reacciones adversas como consecuencia*

Tabla II

CARACTERÍSTICAS DE LOS MEDICAMENTOS FORMULADOS COMO PLM

1. Medicamentos de estrecho margen terapéutico (por ejemplo, teofilina o litio).
2. Medicamentos de absorción rápida en los que los efectos adversos están directamente relacionados con la concentración plasmática (por ejemplo, nifedipino, verapamilo, diltiazem).
3. Medicamentos con duración de acción corta (inferior a 6 horas). Estos medicamentos necesitan varias administraciones diarias para evitar la caída de la concentración plasmática a niveles subterapéuticos (ejemplo, morfina, varios AINE, alprazolam, nifedipino, verapamilo, diltiazem o algunos betabloqueadores). Si se trata de medicamentos de utilización en tratamientos de larga duración, la reducción de la frecuencia de dosificación supuestamente puede incrementar el cumplimiento terapéutico (por ejemplo, medicamentos para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares).
4. Medicamentos en los que niveles plasmáticos constantes conducen a tolerancia farmacológica (por ejemplo, los nitratos).
5. Medicamentos que se degradan en medio ácido (ejemplo: IBP).
6. Medicamentos con acción gastrolesiva local (ejemplo: AINE).

de la prolongación de acción de un medicamento formulado como PLM³.

4. *Interacciones farmacológicas con los alimentos.* Los alimentos pueden alterar la liberación del medicamento en un PLM⁸.

5. *Mayor coste de diseño y producción.*

Características generales de los PLM con fundamentación teórica para su comercialización. Evaluación crítica

Algunos medicamentos presentan características que *teóricamente* pueden justificar su formulación como PLM^{2,3,11,12,16} (tabla 2). Sin embargo, estas características pueden ser necesarias, pero no suficientes. La elección de una especialidad farmacéutica debe basarse en el principio activo que la compone, y no en su formulación: un medicamento que no es de primera elección en una especialidad de liberación inmediata, tampoco lo será porque se formule como PLM. Una vez seleccionado el principio activo (por ejemplo, un betabloqueador), si se plantea la posibilidad de prescribirlo como PLM antes debería valorarse cuál es el grado de aportación real del PLM a otras alternativas terapéuticas (otros betabloqueadores) de liberación inmediata disponibles con un perfil de seguridad comparable y con una relación coste-efectividad más favorable.

A continuación se analiza críticamente, por grupo terapéutico, la aportación real de la formulación como PLM de varios medicamentos contemplados en la tabla 2.

Aparato cardiovascular

Bloqueadores de los canales del calcio (BCC)

Antes de describir las formulaciones como PLM de este grupo de medicamentos, conviene recordar que

las pruebas existentes (evidencia) acerca de su eficacia y seguridad en el tratamiento de la angina y la hipertensión arterial (HTA) no los sitúan como primera elección terapéutica¹⁷.

Existen varios BCC con duración de acción corta disponibles como PLM: nifedipino, nifedipino, diltiazem y verapamilo. Los PLM de estos principios activos se asocian a una menor incidencia de efectos adversos y a niveles plasmáticos más estables, y además requieren menos tomas diarias, por lo que son recomendables frente a las formas de liberación inmediata¹¹.

Concretamente, las formas farmacéuticas de nifedipino de liberación inmediata se han asociado a grandes oscilaciones en la presión arterial, taquicardia refleja, incremento de la mortalidad e infarto agudo de miocardio (IAM) no mortal^{3,11}. Existen dos tipos de PLM de nifedipino: la forma OROS de acción sostenida o continuada (una toma diaria) y la denominada retard de acción prolongada (dos tomas diarias); ambas formas se asocian a una menor incidencia de efectos adversos. Sólo se ha encontrado un ensayo clínico cruzado que compara ambas formulaciones en el tratamiento de la HTA, y concluye que las dos poseen una eficacia antihipertensiva similar y que el perfil de tolerabilidad es más favorable en la forma OROS. Sin embargo, estos resultados son discutibles debido al diseño del estudio y a la ausencia de tratamiento estadístico de los datos de seguridad¹⁸.

Betabloqueadores (BB)

Existen tres BB disponibles como PLM: metoprolol, oxprenolol y propranolol. Son BB con una semivida de eliminación corta (inferior a 6 horas) y requieren más de dos tomas diarias.

En la HTA y la angina, los PLM de estos principios activos presentan una eficacia en HTA y una profilaxis de síntomas anginosos similares a las de los prepara-

dos de liberación inmediata, y un perfil de efectos adversos superponible. Su única ventaja es la posibilidad de una única toma al día. Sin embargo, existen otros BB con duración de acción mayor, lo que permite una única toma diaria sin necesidad de ser formulados como PLM (por ejemplo, atenolol)^{11,19}. Los BB formulados como PLM no suponen ninguna ventaja sobre otros BB de liberación inmediata disponibles en HTA o angina.

En la insuficiencia cardiaca (IC), tres BB han demostrado eficacia en la reducción de la morbimortalidad: carvedilol, bisoprolol y metoprolol, este último formulado como PLM. Un estudio con metoprolol de liberación inmediata no demostró mejoría en la supervivencia, por lo que la formulación de liberación modificada (PLM) no es intercambiable con la formulación convencional para esta indicación^{20,22}.

Nitratos

No han demostrado eficacia en la prevención secundaria de episodios isquémicos, aunque son eficaces en el control a largo plazo de los síntomas de la angina, por lo que se consideran alternativa a los BB²³⁻²⁵. La tolerancia a los nitratos es un fenómeno común en tratamientos continuados; aunque existen varias hipótesis que tratan de explicarlo, ninguna de ellas está confirmada²⁷. Para evitar su aparición, el método más aceptado es la terapia «asimétrica», que consiste en la administración intermitente de dosis a fin de conseguir en el organismo un intervalo de 8-12 horas libre de nitratos²⁶; esta posología, sin embargo, se asocia en algunos estudios con episodios de angina de rebote durante los intervalos libres de nitratos^{26,27} y con un grado elevado de incumplimiento terapéutico²⁶.

Existen tres nitratos formulados como liberación inmediata y como PLM: nitroglicerina, isosorbida mononitrato (ISM) e isosorbida dinitrato (ISD). Tanto ISM como ISD, en monoterapia, han demostrado eficacia en profilaxis de síntomas anginosos frente a placebo^{24,28}, y no existen estudios que demuestren diferencias entre la liberación inmediata o modificada (PLM)²⁶. Cuando sea necesario asociar un nitrato al BB, el único nitrato que ha demostrado eficacia es ISM (como PLM o como liberación inmediata)¹⁹. Dado que el perfil de efectos adversos es similar, la selección del nitrato y de su formulación debe basarse en criterios de cumplimiento y coste²⁷.

Aparato locomotor

El ácido acetilsalicílico, ibuprofeno, flurbiprofeno, ketoprofeno, indometacina y diclofenaco son analgésicos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) que requieren dos o más tomas diarias formulados como liberación inmediata, y que también están disponibles como PLM. Se han esgrimido varias hipótesis para su comercialización:

a. «Los AINE formulados como PLM minimizan los dolores nocturnos y la rigidez matinal.» Esta afirma-

ción parece lógica teniendo en cuenta la corta duración de acción de estos AINE en su formulación de liberación inmediata. Sin embargo, otros AINE con duración de acción más larga (como naproxeno) también lo evitan²⁹.

b. «Los AINE formulados como PLM son menos gastrotóxicos.» La gastrotoxicidad de los AINE se debe, en parte, a un efecto local pH-dependiente, pero fundamentalmente a un efecto sistémico derivado de su acción inhibitoria de la síntesis de prostaglandinas, y este efecto sistémico es independiente de la forma farmacéutica o vía de administración empleada (oral, rectal, parenteral o tópica). No es de extrañar, por tanto, que no se disponga de datos convincentes basados en pruebas (evidencia) que demuestren un perfil de seguridad gastrointestinal (hemorragia gastrointestinal, úlcera, anemia, perforación y muerte) más favorable a los AINE formulados como PLM, ya sean de liberación retardada (formas enterosolubles puras) o de liberación controlada³⁰⁻³².

Otro aspecto que debe tenerse en cuenta es que la toxicidad renal y cardiovascular (IC) de los AINE se asocia sobre todo a aquellos de semivida de eliminación larga (piroxicam, por ejemplo)³³. Dado que la formulación como PLM no afecta a parámetros farmacocinéticos intrínsecos del medicamento (como es la semivida de eliminación), en principio esta asociación no debe hacerse extensiva a los AINE cuya duración de acción aumenta al ser formulados como PLM³⁴; sin embargo, se necesitan estudios que investiguen esta hipótesis.

En resumen, los AINE como PLM no suponen ninguna ventaja clínica respecto a la formulación convencional. De hecho, algunos países se han cuestionado su financiación con fondos públicos³⁰.

Sistema nervioso

Alprazolam

Todas las benzodiazepinas (BZD) son efectivas en el control de los síntomas de la ansiedad generalizada y el insomnio, por lo que la selección de una BZD se basa en criterios farmacocinéticos, fundamentalmente la duración de acción³⁵. Si queremos reducir la frecuencia de la administración, lo lógico es recurrir a otras BZD de acción larga, y no reformular como PLM una BZD de acción corta, como es el caso de alprazolam. La formulación de alprazolam como PLM no entraña ninguna ventaja terapéutica frente a otras BZD existentes con duración de acción larga.

Morfina

Las formas de liberación inmediata precisan una frecuencia de administración oral cada 4 horas. Varios estudios que compararon morfina oral de liberación inmediata (cada 4 horas) con la misma dosis de morfina oral formulada como PLM (cada 12 horas) no encontraron diferencias de eficacia analgésica en pacientes con cáncer. La reducción de seis dosis dia-

rias a sólo dos facilita notablemente el cumplimiento terapéutico y contribuye a mejorar la calidad de vida del paciente^{36,37}. Recientemente, se ha comercializado una nueva formulación que permite una única administración cada 24 horas (MST Unicontinus[®]). Solamente encontramos un ensayo clínico publicado (n= 85) que compara las dos formulaciones de liberación modificada (MST Continus[®] frente a MST Unicontinus[®]), y concluye que ambas muestran una eficacia y tolerabilidad similar en pacientes con cáncer³⁸. Podemos concluir que la formulación de morfina oral, en la fase de mantenimiento, más recomendable es la de PLM, siendo la formulación con posología cada 12 horas la que cuenta con más experiencia clínica.

Aparato respiratorio

Teofilina

La formulación más recomendable de teofilina es como PLM, puesto que al tratarse de un medicamento con un margen terapéutico estrecho, la liberación lenta de teofilina disminuye los efectos adversos y asegura que los niveles terapéuticos se mantengan estables durante el intervalo posológico^{3,39}.

Medicamentos en los que no es recomendable o en los que es innecesaria la formulación como PLM

1. *Medicamentos con una duración de acción prolongada* (superior a 12 horas): estos medicamentos no precisan una administración frecuente, por lo que los PLM son innecesarios.

Fenofibrato

Se trata de un fibrato hipolipemiante con duración de acción larga (semivida de eliminación: 20 horas), lo que permite una única administración diaria¹². Este medicamento se ha comercializado como PLM (Liparison retard[®], 250 mg, Secalip retard[®], 250 mg y, más recientemente, Secalip Supra[®], 160 mg). De ninguno de ellos existen pruebas (evidencia) que los avalen, puesto que no se ha publicado ni un solo ensayo clínico comparativo y aleatorizado con estas especialidades. Teniendo en cuenta que la frecuencia de administración (una toma diaria) es compartida por otras formulaciones de liberación inmediata comercializadas y, sobre todo, que ni la eficacia ni la seguridad de estos PLM han sido demostradas, tenemos aquí un claro ejemplo de cómo los laboratorios tratan de asegurar las ventas de un determinado producto cuando la protección concedida por la patente ya ha expirado^{40,41}.

Fluoxetina

Es un inhibidor selectivo de la recaptación de la serotonina (ISRS) de acción prolongada. En las dosis habituales, la semivida de eliminación de fluoxetina es de 4-6 días y la de su metabolito activo (norfluoxetina), de 4 a 16 días. Datos preliminares sugieren un patrón

de acumulación de este antidepresivo en el organismo durante el tratamiento continuado, lo que, entre otras razones, ha llevado al laboratorio a la reciente comercialización en nuestro país de un PLM: fluoxetina semanal. Esta nueva presentación es de liberación retardada (cápsulas enterosolubles: se retrasa el inicio de la absorción 1-2 horas respecto a la formulación de liberación inmediata, pero no se prolonga la duración de acción), contiene 90 mg de fluoxetina, sólo está indicada en el tratamiento de mantenimiento de la depresión y su pauta de administración es de una vez por semana. Se necesitan más estudios para determinar la eficacia y seguridad de fluoxetina semanal respecto a la dosis diaria estándar (20 mg/día). En el ensayo clínico pivotal las alteraciones cognoscitivas, el porcentaje de abandonos por recidiva y la diarrea fueron más frecuentes (con significación estadística los dos primeros) en los pacientes tratados con fluoxetina semanal que en los tratados con 20 mg/día. No se evaluaron la disfunción sexual, ni la seguridad gastrointestinal (hemorragia digestiva alta), esta última *muy cuestionada* en estudios observacionales recientes⁴²⁻⁴⁴. En lo referente al cumplimiento del tratamiento, existe un ensayo clínico publicado que compara el grado de cumplimiento de las dos posologías, concluyendo a favor de fluoxetina semanal. Sin embargo, existen limitaciones a este estudio, puesto que el brazo con fluoxetina semanal recibió un reforzamiento con material educativo que no recibió el brazo con fluoxetina diaria, por lo que los grupos no son comparables⁴⁵.

La autorización de fluoxetina semanal invita a reflexionar sobre si es necesaria la comercialización de un PLM que *lo único* que ofrece es que reúne en una cápsula el contenido de 4 cápsulas y media de liberación inmediata: ¿cuál es el grado de aportación terapéutica, si ni siquiera está suficientemente avalado su perfil de seguridad, ni tampoco está demostrado que la posología semanal suponga ninguna ventaja sobre la posología diaria en cuanto a cumplimiento?

Indapamida

La mayoría de los diuréticos tiacídicos tienen una duración de acción larga (de 12 a 24 horas), lo que permite una posología de una única toma diaria e incluso en días alternos (clortalidona), por lo que la formulación como PLM no se justifica desde el punto de vista de mejora del cumplimiento terapéutico³⁹. La única tiacida formulada como PLM es indapamida «retard» (1,5 mg), y su promoción comercial se basa en una menor incidencia de efectos metabólicos e iónicos (hipocaliemia) respecto a indapamida de liberación inmediata (2,5 mg)⁴⁶, pero existen pocos estudios que avalen un perfil de seguridad más favorable de indapamida (ya sea de liberación inmediata o PLM) en comparación con otros diuréticos. Los escasos ensayos clínicos publicados sobre indapamida (de liberación inmediata o PLM) frente a otros diuréticos en HTA no hallan diferencias estadísticamente significativas con el comparador (hidroclorotiacida, 25 mg/día)

en cuanto a efectos adversos metabólicos o iónicos^{47,48}. Estos resultados no apoyan la hipótesis de un mejor perfil de seguridad de indapamida, en cualquiera de sus formulaciones, sobre otros diuréticos tiazídicos con demostrada eficacia, mayor experiencia de uso (hidroclorotiazida, clortalidona) y que en dosis bajas son muy bien tolerados⁴⁹. Indapamida (PLM o liberación inmediata) no supone ninguna ventaja terapéutica sobre las tiazidas más experimentadas.

2. *Medicamentos que se deben utilizar en situaciones en las que se requiere un inicio de acción inmediato*, como analgésicos o AINE. Aquí incluimos la antiagregación plaquetaria con ácido acetilsalicílico en IAM: los PLM de liberación retardada (por ejemplo, Adiro[®], 100 mg y Adiro[®], 300 mg) retrasan 3-5 horas el inicio de la acción farmacológica, por lo que estas especialidades no están diseñadas para utilizarse en esta indicación y no deben formar parte de los botiquines de urgencia.

Intercambiabilidad de los PLM en la prescripción o dispensación

La mayoría de los PLM comercializados se diferencian de los preparados de liberación inmediata añadiendo el término «retard» de forma inespecífica a su denominación de marca. Sin embargo, aunque la dosis sea idéntica, la formulación de estos preparados no tiene por qué ser la misma y puede haber diferencias farmacocinéticas que se traduzcan en pérdida de eficacia o en incremento de los efectos adversos. Para saber la posible trascendencia clínica de estas diferencias, se necesitan estudios de bioequivalencia entre estas especialidades, información que no está disponible salvo para las especialidades que ostentan las siglas EQ en el cartonaje (siglas que avalan la bioequivalencia con el medicamento original de marca). La intercambiabilidad está garantizada para las especialidades EQ; para el resto, no existe información al respecto.

Conclusiones

La elección de una especialidad farmacéutica debe basarse en el principio activo que la compone, y no en su formulación: un medicamento que no es de primera elección en una especialidad de liberación inmediata no lo será porque se formule como PLM. Si bien los PLM pueden ofrecer ventajas teóricas, éstas siempre deben traducirse en un beneficio clínico. Un medicamento formulado como PLM debe demostrar (mediante los correspondientes ensayos clínicos comparativos) una eficacia similar o superior o bien un perfil de seguridad/tolerabilidad más favorable ante igualdad de eficacia en comparación con la formulación de liberación inmediata.

Las características generales de los medicamentos comercializados como PLM (margen terapéutico estrecho, duración de acción corta, etc.) pueden ser necesarias, pero no suficientes. Una vez seleccionado

el principio activo (por ejemplo, un betabloqueador), si se cuestiona prescribirlo como PLM, antes se debería valorar cuál es el grado de aportación real del PLM a otras alternativas terapéuticas (otros betabloqueadores) de liberación inmediata disponibles con un perfil de seguridad comparable y con una relación coste-efectividad más favorable.

Otro aspecto relevante en la evaluación de los PLM es el cumplimiento del tratamiento. Aunque uno de los argumentos de la industria farmacéutica para promocionar los PLM es la mejora en el cumplimiento terapéutico, lo cierto es que no existen diferencias significativas en el cumplimiento observado entre las pautas de una o dos administraciones diarias. La generalización de «una vez al día o una vez a la semana es mejor» no está demostrada, y además puede acarrear el problema añadido de la sobre o infradosificación como consecuencia de un error en la administración.

La realidad es que se dispone de un elevado número de medicamentos por vía oral comercializados como PLM, pero pocos han demostrado su grado de aportación al arsenal terapéutico ya existente. AINE, alprazolam, fluoxetina semanal, BB, nitratos, fenofibrato o indapamida son ejemplos de medicamentos que no han demostrado ninguna ventaja clínica formulados como PLM. En pocas situaciones se ha probado que la formulación como PLM es preferible a los preparados de liberación inmediata: así sucede con la morfina, los BCC y teofilina, en los que sí se recomienda la prescripción como PLM como consecuencia de una disminución *significativa* de la frecuencia de la dosificación (morfina) o de los efectos adversos (BCC, teofilina).

Dado que la prescripción de PLM suele incrementar el coste del tratamiento farmacológico respecto al de las formas de liberación inmediata, los PLM sólo se justifican en el caso de medicamentos que han demostrado alguna ventaja clínica con esta formulación y, excepcionalmente, en pacientes muy concretos con problemas de cumplimiento.

Bibliografía

1. Rabasco Álvarez AM. Biofarmacia y farmacocinética básica. En: Conceptos generales de farmacología. Madrid: Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos, 2000.
2. Preparados de liberación modificada. Información Farmacoterapéutica Distrito Sanitario Levante-Alto Almanzora de Almería 2001; 4(3).
3. Modified-release preparations. MeReC Bulletin 2000; 11 (4): 13-16.
4. Xapeli E, Amela J. Formas orales con liberación modificada. En: V Curso sobre administración de medicamentos. Ronda Beltrán, dir. Madrid: Grupo E. Entheos, 2000.
5. Chaplin S. Modified release drugs: why, when and how. Prescriber 1996; 77-81.
6. Monografías galénicas. Madrid: Laboratorios Glaxo, 1993.
7. Ticó Grau JR. Formas farmacéuticas sólidas orales de liberación modificadas. En: Faulí i Trillo. Tratado de farmacia galénica. Madrid: Luzán Ed., 1993.
8. Sansom LN. Oral extended-release products. Austr Presc 1999; 22: 88-90.

9. Frecuencia de administración: ¿1 o 2 dosis/día? Información Farmacoterapéutica de la Comarca 2000; 8(4): 21-22. Servicio Vasco de Salud.
10. Moulds RFW. Combination products –love them or loathe them? Austr Prescr 2001; 24 (5): 127-129.
11. Waller D. Modified release drugs for cardiovascular disorders. Prescriber 1997; 19-31.
12. Drug facts and comparisons. St Louis, Missouri, 2000.
13. Arnold RJ, Kaniecki DJ. Selection of oral controlled-release drugs: a critical decision for the physician. South Med J 1993; 86(2): 208-214.
14. Izo N, Creus N, Massó J, Codina C, Ribas J. Incompatibilidades fármaco-nutrición enteral: recomendaciones generales para su prevención. Farm Hosp 2001; 25(1): 13-24.
15. Aldamiz-Echevarría Iraurgi B, Lamelo Alfonsín F, Silva César M. Manejo del dolor oncológico [en línea] [8/7/2002]. Disponible en URL: www.fisterra.com/guias2/dolor_oncologico.htm
16. Clinical testing of prolonged action forms with special reference to extended release forms. Medicinal products for human use: Guidelines (volume 3C). Unión Europea, 1991.
17. Arranz Gaité C, Candás Villar MA. Bloqueadores de los canales del calcio. Bol Inf Ter Astur 1999; 1(5).
18. Kirby BJ, Kitchin NR. A comparison of the effects of two modified release preparations of nifedipine –nifedipine retard 10 mg twice daily and nifedipine GITS 20 mg once daily– in the treatment of mild to moderate hypertension. Int J Clin Pract 1999; 53(5): 339-343.
19. The primary care management of stable angina. North of England Evidence Based Guideline Development Project. University of Newcastle Upon Tyne, 2000.
20. Recommendations for the use of beta adrenergic blockers in VA patients with chronic heart failure (updated february 2002). Pharmacy Benefits Management Strategic Healthcare Group. Disponible en URL: <http://vapbm.org/PBM/menu.asp>
21. Farrell MH, Foody JM, Krumholz HM. Beta-blockers in heart failure: clinical applications. JAMA 2002; 287(7): 890-897.
22. Foody JM, Farrell MH, Krumholz HM. Beta-blocker therapy in heart failure: scientific review. JAMA 2002; 287(7): 883-889.
23. Fernández Palomeque C, Bardaji Mayor JL, Concha Ruiz M, Cordo Mollar JC, Cosin Aguilar J, Magrina Ballara J, Melgares Moreno R. Guías de práctica clínica de la Sociedad Española de Cardiología en la angina estable. Rev Esp Cardiol 2000; 53(7): 967-996.
24. Management of stable angina. A national clinical guideline. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Edimburgo, 2001. Disponible en URL: www.sign.ac.uk
25. Evaluation of beta-blockers, calcium antagonists, nitrates and alternative therapies for stable angina. Summary, Evidence Report/Technology Assessment: number 10. AHCPR Publication N° 00-E002. Rockville, MD: Agency for Health Care Research and Quality, noviembre 1999. Disponible en URL: <http://www.ahrq.gov/clinic/epcsums/anginasum.htm>
26. Waller DG. Optimal nitrate therapy with a once-daily sustained-release formulation of isosorbide mononitrate. J Cardiovasc Pharmacol 1999; 34 Supl 2: S21-S27.
27. Parker JD, Parker JO. Nitrate therapy for stable angina pectoris. N Engl J Med 1998; 338(8): 520-531.
28. Williams SV, Fihn SD, Gibbons RJ. Guidelines for the management of patients with chronic stable angina: diagnosis and risk stratification. Ann Intern Med 2001; 135: 616-632.
29. Chaplin S. Prescribing modified-release preparations. Prescriber 2001; 12(17).
30. Davies NM. Sustained release and enteric coated NSAIDs: are they really GI safe? J Pharm Pharmaceut Sci 1999; 2(1): 5-14.
31. Derry S, Loke YK. Risk of gastrointestinal haemorrhage with long term use of aspirin: meta-analysis. BMJ 2000; 321(7.270): 1.183-1.187.
32. De Abajo FJ, García Rodríguez LA. Risk of upper gastrointestinal bleeding and perforation associated with low-dose aspirin as plain and enteric-coated formulations. BMC Clin Pharmacol 2001; 1(1): 1.
33. More on NSAID adverse effects. Bandolier 2000; 79: 6-8.
34. Rational use of NSAIDs for musculoskeletal disorders. DTB 1994; 32(12): 91-95.
35. Sastre Gervás I. Benzodiazepinas en trastornos de ansiedad e insomnio. Bol Inf Ter Astur 1999; 1(1).
36. Goudas L, Carr DB, Bloch R y cols. Management of cancer pain. Evidence Report/Technology Assessment N°. 35 (prepared by the New England Medical Center Evidence-based Practice Center under Contract N° 290-97-0019). AHRQ Publication N° 02-E002. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality. Octubre 2001.
37. Warfield CA. Controlled-release morphine tablets in patients with chronic cancer pain: a narrative review of controlled clinical trials. Cancer 1998; 82(12): 2.299-2.306.
38. O'Brien T, Mortimer PG, McDonald CJ, Miller AJ. A randomized crossover study comparing the efficacy and tolerability of a novel once-daily morphine preparation (MXL capsules) with MST continuous tablets in cancer patients with severe pain. Palliat Med 1997; 11(6): 475-482.
39. British Medical Association and the Royal Pharmaceutical Society of Great Britain. British National Formulary 40 ed. Londres: BMJ Books, 2000.
40. Drugs in 2001. A number of ruses unveiled. Prescrire International 2002; 11 (58): 58-60.
41. Fénofibrate. La Revue Prescrire 2001; 222: 746-747.
42. Fluoxetina semanal. The Medical Letter on Drugs and Therapeutics 2001; XXIII(10): 39.
43. AHFS drug information. Bethesda: American Society of Health-System Pharmacists, 1999.
44. Specific issues in depression. MeReC Briefing 2002: 17.
45. Klerk E. Patient compliance with enteric-coated weekly fluoxetine during continuation treatment of major depressive disorder. J Clin Psychiatry 2001; 62 Supl 22: 43-47.
46. Leonetti G. Clinical positioning of indapamide sustained release 1.5 mg in management protocols for hypertension. Drugs 2000; 59 Supl 2: 27-38.
47. Spence JD, Huff M, Barnett PA. Effects of indapamide versus hydrochlorothiazide on plasma lipids and lipoproteins in hypertensive patients: a direct comparison. Can J Clin Pharmacol 2000; 7(1): 32-37.
48. Emeriau JP, Knauf H, Pujadas JO, Calvo-Gómez C, Abate G, Leonetti G, Chastang C. European Study Investigators. 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(2): 343-350.
49. Chalmers J y cols. WHO-ISH Hypertension Guidelines Committee. 1999 World Health Organization-International Society of Hypertension guidelines for the management of hypertension. J Hypertens 1999; 17: 151-185. ■

Agradecimientos:

Mi agradecimiento a Carlos Rodríguez, Emma Zardain, los miembros del Comité de Redacción de Boletines de Información Terapéutica y Hojas de Evaluación de Medicamentos del Principado de Asturias y las Comisiones de Uso Racional del Medicamento de las ocho áreas sanitarias del Principado de Asturias (especialmente a José Miguel Brea y Mª Antonia Candás), por sus valiosos comentarios y sus sugerencias a las versiones anteriores del manuscrito.

Correspondencia

Isabel Sastre Gervás
C/ Ramón del Valle, s/n
33540 Arriondas. Asturias
isastre@gapor06.sespa.es