

Especialidades Farmacéuticas de liberación modificadas y estereoisómeros

Sumario

1 Tipos de formas farmacéuticas de liberación modificada. 2 Inconvenientes. 3 Ventajas teóricas. 4 Conclusiones. 5 Estereoisómeros.

Presentación

Gran parte de las especialidades farmacéuticas recientemente comercializadas no corresponden a nuevos principios activos, sino que se trata de nuevas presentaciones o modificaciones de principios activos antiguos. Para la autorización de una nueva forma de liberación modificada no se exige haber demostrado superioridad respecto al fármaco de referencia que exista hasta el momento, ni siquiera igualdad de eficacia.

En muchos casos, la proximidad a la fecha de caducidad de la patente de algunos fármacos ha coincidido con la puesta en el mercado de nuevas moléculas similares, con sutiles diferencias en cuanto a la farmacocinética, posología de administración o reacciones adversas, y habitualmente con un coste muy superior. La enérgica promoción comercial presenta a estos nuevos medicamentos, en algunos casos estereoisómeros o formas farmacéuticas de liberación modificada, como unos fármacos con grandes ventajas respecto a los anteriores, pero en muchos casos dichas ventajas no implican mejoras clínicamente importantes.

Aunque existen comercializadas en la actualidad un gran número de formas farmacéuticas de liberación modificada, sólo unas pocas han demostrado aportar alguna ventaja en la terapéutica y, en muchos casos, no se dispone de ensayos clínicos comparativos.

Ante este escenario, fundamentalmente creado en base a estrategias comerciales, es muy importante conocer la efectividad real de estas nuevas moléculas, y no limitarse a la lectura de los documentos promocionales vacíos de resultados clínicos en muchos casos.

El objetivo de este Sacylite es la descripción de los tipos de formas de liberación modificada y estereoisómeros, sus ventajas e inconvenientes, así como un análisis individualizado de algunos de ellos. El conocimiento de las diferencias entre las nuevas formulaciones respecto a las antiguas, es la base para que el médico prescriptor seleccione las situaciones y pacientes concretos, en los que el uso de estas nuevas formas puede aportar un beneficio clínico real.

Resumen

El término "Liberación Modificada" define a los medicamentos en los que se ha modificado el lugar o la velocidad de cesión del principio activo. Estas nuevas formulaciones se conocen como "Formas de Liberación Modificada" (FLM), y se pueden diferenciar tres tipos:

- **Liberación retardada:** el fármaco se libera en un momento distinto al de la administración, pero no se prolonga el efecto terapéutico.
- **Liberación controlada:** el fármaco se libera gradualmente y se prolonga el efecto terapéutico.
- **Liberación acelerada:** el fármaco se disuelve instantáneamente en la cavidad bucal.

Las ventajas teóricas de estas nuevas formas farmacéuticas según el tipo son:

- Disminución de la frecuencia de administración por aumento del intervalo posológico.
- Menor incidencia de reacciones adversas por la reducción de las fluctuaciones en las concentraciones plasmáticas.
- Control del lugar de liberación del medicamento en el tracto gastrointestinal.
- Facilidad en la administración de algunas FLM.

Las FLM también tienen algunos inconvenientes:

- Sobredosificación por manipulación incorrecta del fármaco.
- Limitaciones en el fraccionamiento y en la administración por sonda.
- Variabilidad interindividual en la velocidad de absorción.
- Agravamiento o peor control de situaciones de sobredosis, de aparición de reacciones adversas o alergias.
- Interacciones farmacológicas con los alimentos o con medicamentos que alteren la liberación.
- Mayor precio.

Los medicamentos que teóricamente se benefician más de la formulación como FLM son aquellos que tienen alguna de las siguientes características: estrecho margen terapéutico (teofilina o litio), efectos adversos relacionados con la concentración plasmática (nifedipino, verapamilo, diltiazem), duración de acción corta que requiere 3 o más administraciones diarias (morfina, tramadol) y tolerancia farmacológica con niveles plasmáticos constantes (nitratos).

Muchas de las FLM comercializadas en la actualidad no han demostrado aportar ventajas clínicamente relevantes. Además la ausencia de estudios comparativos de calidad y el mayor precio de estas moléculas, hace que sea necesario limitar su uso a aquellos pacientes con problemas de cumplimiento, intolerancia a determinadas formas farmacéuticas o efectos adversos, en los que el uso de las FLM se presente como una alternativa que mejore dichas limitaciones.

Los estereoisómeros son moléculas que pueden presentarse en diferentes disposiciones espaciales teniendo la misma fórmula química. La selección de un estereoisómero puede tener utilidad cuando uno de ellos sea responsable de la eficacia o de los efectos adversos como ocurre en el caso de la levotiroxina, en el que uno de los enantiómeros puede interferir con la actividad terapéutica del otro, o bien cuando sea el único modo de reducir el tamaño del comprimido. Muchos de los estereoisómeros recientemente comercializados (dexibuprofeno, dexketoprofeno, escitalopram...) no aportan ninguna ventaja clínicamente relevante y su comercialización es consecuencia de una estrategia comercial.

1 Tipos de formas farmacéuticas de liberación modificada

Una forma farmacéutica oral convencional o de liberación inmediata (FLI) comienza a liberar el principio activo en el tracto gastrointestinal a los pocos minutos de ser ingerida. Cuando se realizan modificaciones en la velocidad, el lugar, o el momento de liberación del principio activo nos encontramos ante una forma de liberación modificada (FLM)¹. Como alternativa al término liberación modificada, en muchas ocasiones se emplea la expresión forma retard. No se debe confundir esta expresión, que

engloba a todas estas formas, con la liberación retardada, ni con las formas "Retard" (Adalat Retard®, Beloken Retard®...).

Los diferentes tipos de formulaciones: cubiertas entéricas, pequeños gránulos agrupados dentro de una cápsula, tabletas liofilizadas fácilmente dispersables en contacto con la saliva... que hacen posible estos cambios en la cesión del fármaco, originan distintos tipos de liberación: retardada, sostenida, prolongada o acelerada^{2,3}.

Liberación retardada

El medicamento es **liberado en un momento distinto al de la administración**, pero **no se prolonga el efecto terapéutico** (no hay cambios en ningún otro parámetro farmacocinético). Son formas **con cubierta entérica o sensible al pH**, en las que el principio activo es liberado en un lugar concreto del intestino delgado, pasando por el estómago sin degradarse.

Esta cubierta entérica puede tener dos objetivos diferentes: por una lado proteger al estómago de la posible acción lesiva del fármaco, como ocurre con los antiinflamatorios orales (diclofenaco comprimidos gastroresistentes) y por otro proteger al fármaco del medio ácido del estómago, que impide su absorción como es el caso de los inhibidores de la bomba de protones (omeprazol...).

Liberación controlada

El principio activo se libera gradualmente en el tiempo, y se **alarga el efecto terapéutico**. Se pueden diferenciar dos tipos de formas de liberación controlada:

Formas de acción sostenida o continuada: el principio activo se **libera a una velocidad constante** con el objeto de que la absorción también sea constante y se reduzcan las fluctuaciones de los niveles plasmáticos. Este es el caso del nifedipino, que mediante el sistema "oros" consigue una cesión constante a través de un pequeño orificio, y se reducen los efectos adversos relacionados con las concentraciones máximas del fármaco en sangre.

Formas de acción prolongada: la liberación del fármaco **no se produce a velocidad constante**; al principio, se libera en proporción suficiente para producir su efecto y después, de forma más lenta. Se mantienen concentraciones eficaces durante más tiempo. Son las formas más empleadas. Existen diferentes tipos de formulaciones de liberación prolongada:

Matrices inertes, lipídicas o hidrofílicas: Son dispersiones del fármaco en un sistema que resiste la disgregación y regula la liberación. Ej: MST continus® (morfina).

Microcápsulas, minigránulos, pellets o microesferas: consiste en la 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 microcápsulas, microgránulos o microesferas pueden comprimirse como ocurre en el caso del Beloken retard® (metoprolol) o introducirse en una cápsula como las formulaciones Skenan® (morfina).

Formas obtenidas por modificación farmacéutica: la velocidad de liberación del principio activo se reduce por un aumento del tamaño de la partícula o mediante la formación de cristales insolubles Adalat Retard® (nifedipino).

Liberación acelerada

El fármaco se disuelve instantáneamente en la cavidad bucal sin la necesidad de la administración de agua o líquidos. Se diferencian dos tipos de formulaciones de liberación acelerada:

Comprimidos efervescentes en contacto con la saliva: Efferalgan odis® (paracetamol).

Tabletas liofilizadas o liotabs: Son matrices en las que se encuentra disperso el principio activo y en contacto con cualquier solución acuosa (saliva) se disuelven instantáneamente y liberan el principio activo que contienen: Feldene flas® (piroxicam), Zyprexa velotab® (olanzapina), Vastat flas® y Rexer flas® (mirtazapina).

¡OJO! No se debe confundir el concepto liberación con absorción; en general, estas formas de liberación acelerada no tienen una absorción más rápida que las formas convencionales; la diferencia entre ellas radica en que se libera o dispersa rápidamente sin necesidad de administración con agua, pero no se diferencian en el inicio de acción.

2 Inconvenientes de las FLM^{2,4-6}

Manipulación incorrecta: como norma general, las FLM deben tragarse enteras, no se deben partir, masticar o abrir. Con frecuencia contienen elevadas cantidades de principio activo, que pueden ocasionar efectos tóxicos si éste se libera de forma inmediata o en un lugar diferente al destinado.

Limitaciones en la administración por sonda y el fraccionamiento: muchas FLM no son aptas para la administración por sonda, por tener que tragarse enteras. Al no poder partirse en la mayoría de los casos, se limita la posibilidad de fraccionamiento de dosis en caso de necesidad de ajuste posológico. Como excepciones a estas limitaciones se encuentran los preparados que contienen micropartículas dentro de una cápsula como es el caso del Skenan® (morfina), que se pueden administrar por sonda, o el caso de determinados comprimidos que se pueden partir como el Theo-Dur® (teofilina)

Variabilidad interindividual en la velocidad de liberación: la velocidad de liberación de muchas FLM se puede ver alterada por la situación del tránsito intestinal. En pacientes con tránsito rápido (síndrome de intestino irritable, hipertiroidismo, gastrectomía parcial)⁷, parte de la dosis puede que no llegue a absorberse, por no haberse completado la liberación. Sin embargo, si el tránsito se retrasa (hipotiroidismo, estreñimiento,

esteatorrea, migraña, diabetes mellitus), puede producirse una liberación excesiva (dose dumping), que ocasione toxicidad gastrointestinal local o sistémica.

Agravamiento o peor control de situaciones de sobredosis o de aparición de algunas reacciones adversas: las elevadas cantidades de principio activo en algunas FLM pueden provocar situaciones de sobredosis ante la duplicidad de tomas. Por otro lado, las reacciones adversas o alergias pueden ser más complicadas de manejar, por la mayor duración del efecto de algunos de estos preparados.

Interacciones farmacológicas con los alimentos o con medicamentos: la liberación del principio activo se puede ver alterada por algunos alimentos.

Mayor posibilidad de errores de identificación en la prescripción y dispensación del medicamento: la prescripción de estos preparados requiere una descripción detallada y la dispensación se debe realizar con cuidado, para evitar errores por confusión entre FLM y presentaciones convencionales.

Mayor precio: la mayoría de las FLM son más caras que las formulaciones de liberación inmediata (ver tabla 1).

Tabla 1: formas de liberación modificada

Principio activo/ Grupo terap.	Especialidades/ principio activo	Diferencias, semejanzas, ventajas y desventajas respecto a las formulaciones tradicionales, y estudios que lo avalen.	Recomendación de uso	Coste tto (€) (ciclo o año) (FLM vs FLI)	Ref
SISTEMA CARDIOVASCULAR					
Beta-Bloqueantes	Oxprenolol, Propranolol, Metoprolol retard	Reduce el número de tomas diarias. Eficacia similar en el tratamiento de hipertensión y profilaxis de angina. Perfil de seguridad similar. Metoprolol FLM ha demostrado ser eficaz en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca (IC), a diferencia de metoprolol FLI.	Son una opción más dentro de este grupo farmacológico; no presentan grandes ventajas (salvo metoprolol en IC).	77 vs 84 (Oxprenolol) 150 vs 58 (Metoprolol)	2
Doxazosina	Doxazosina neo Ratiopharm® Carduran neo® Progandol neo®	Reduce el número de tomas diarias; de 2qd a 1qd. Parece que disminuye la incidencia de hipotensión, al conseguir concentraciones uniformes. Las formas retardadas pueden provocar vómitos. Hay 2 estudios que comparan la doxazosina FLM vs FLI.	El mejor perfil de efectos adversos y la existencia de estudios comparativos, unido al precio equivalente de ambas formulaciones hacen recomendable su uso .	Igual precio	12 13
Fenofibrato	Liparison retard® Scalipil supra® Scalipil retard®	Reduce el número de tomas. No aporta ventajas ni en eficacia ni en seguridad. No se dispone de ensayos clínicos comparativos entre las distintas formas de liberación.	La posología más cómoda no justifica su uso rutinario, dada la falta de estudios y el precio elevado de las FLM.	106 (Retard), 140 (Supra) vs 40.15	2
Fluvastatina	Digaryl Prolib® Lescol Prolib® Lipost Prolib® Lyritel Prolib® Vadilon Prolib®	Reduce el número de tomas de 2qd a 1qd, cuando se utilizan 80 mg diarios. No se han encontrado diferencias de eficacia (reducción de LDL) entre 80 mg FLM 1qd vs 40 mg FLI 2qd. Tampoco aporta ninguna ventaja en cuanto a la seguridad. Existen otras estatinas formuladas como FLI que se administran 1qd (simvastatina, lovastatina).	Fluvastatina FLM no aporta nada nuevo . Su precio es inferior. Sería conveniente valorar la utilización de otra estatina de menor precio siempre que se pueda.	467 vs 591	14 15
Indapamida	Tertenisf retard® Ektur retard®	Eficacia equivalente: similar reducción de presión arterial. No varía la frecuencia de administración. (cada 24 horas en ambos casos). Igual biodisponibilidad. Con la FLM se alcanzan concentraciones máximas más bajas, y parece que se observan menos episodios de hipotensión. No se han encontrado diferencias entre cualquiera de las formulaciones de indapamida y otros diuréticos en cuanto a los efectos metabólicos en los pocos estudios disponibles.	Dadas las escasas ventajas y el mayor precio de la FLM, no se recomienda el uso de dicha formulación. Indapamida (en cualquier formulación) no ha demostrado ofrecer ventajas frente a otros diuréticos tiazídicos con más experiencia.	105 vs 40	2 16 17 18
Nifedipino	Adalat Oros® Adalat Retard® Nifedipino Ratiopharm Retard® Pertensal Oros®	Las FLM tienen menor incidencia de taquicardias reflejas y variaciones de presión que las FLI. Reduce el número de tomas diarias de 3 a 2 (retard) o 1 (oros) diaria. Se han descrito casos de vómitos con la formulación Oros.	Se recomienda su uso por la menor incidencia de reacciones adversas. Las FLI se utilizan cuando se requiere una acción rápida.	211 (oros)/ 92 (retard) vs 87 (FLI)	24
ANALGÉSICOS/ANTIINFLAMATORIOS					
AINES Cubierta gastro-resistente	Diclofenaco, Ketoprofeno comp. enterico. Dexibuprofeno, Dexketoprofeno, Ibuprofeno, Naproxeno, Etoricoxib comp. recuberto.	La ventaja teórica de esta formulación es reducir los efectos gastrolesivos de este grupo de fármacos. La cubierta entérica permite la liberación en el intestino, y no en el estómago. Se han observado muchos casos de daño a nivel del intestino, por lo que no se recomienda su uso en aquellos pacientes con enfermedad intestinal o factores psicológicos que afecten a la liberación del fármaco o retrasen el tránsito. La sustancia acción protectora a nivel del estómago es sólo local, pero los efectos sistémicos no se evitan con estas formulaciones. Esta limitada ventaja a nivel gástrico se ve contrarrestada por la acción lesiva a nivel del intestino por lo que no se puede concluir que estas formulaciones sean más seguras. No se dispone de ensayos de calidad. La mayoría, evalúan los daños gástricos sólo a nivel del estómago. Hay evidencia en la literatura de que estas FLM no garantizan la seguridad.	Se deben usar con mucha cautela , ya que los datos disponibles sobre seguridad de dichas formulaciones son escasos, y en algunos casos, no favorables a su uso. Algunos países los han retirado de las listas de financiación. En España, algunos antiinflamatorios sólo tienen presentaciones con cubierta entérica; dexibuprofeno, dexketoprofeno, etoricoxib...	No hay diferencias relevantes	2 11
AINES liberación retard	Flurbiprofeno Y Diclofenaco retard, Ibuprofeno lib. proli.	Reducen el número de administraciones diarias. Un estudio demostró una mayor incidencia de reacciones adversas con la formulación retard del flurbiprofeno en comparación con la formulación tradicional.	Tienen menos experiencia de uso y un mayor precio. Valorar su uso en pacientes con problemas de cumplimiento	190 vs 164	11
Morfina	MST continus® MST Unicontinus® Oglos Skenan®	Reduce el número de administraciones diarias de 6 a 2 o 1 (MST continus o unicontinus), facilitando el cumplimiento. Se requiere un ajuste de dosis cuando se cambia de forma de liberación. No hay diferencia en eficacia	Uso recomendado: reduce sustancialmente el número de administraciones diarias y mejora el cumplimiento. Las FLI básicamente se utilizan para titulación de dosis.	No procede	19
Ibuprofeno arginina	Espidifen® Saeili®	Absorción rápida. Se dispone de pocos estudios. Las formulaciones en granulados pueden ser útiles en pacientes con dificultad de tragar los comprimidos, aunque existen presentaciones en sobres con la FLI, por tanto dichas formulaciones no aportan nada nuevo.	La mayor rapidez de absorción no es una ventaja en tratamientos crónicos, y el coste de estas formulaciones es muy superior a las tradicionales, por lo que no se recomienda su uso .	160 vs 62	20
Ibuprofeno lisina	Algidim®/Algesia® Dolorac® Norvectan®	Tarda más tiempo en alcanzar concentraciones máximas, y éstas son inferiores. La única peculiaridad de esta formulación es el ser dispersables, que se destacan en la boca sin necesidad de agua.	No aportan ventajas relevantes a las múltiples presentaciones de paracetamol como FLI y el precio es muy superior. No se recomienda su uso .	248 vs 62	21
Paracetamol (dispersable)	Efferalgan Odis®			241 vs 80	21
Paracetamol (efervescente)	Dafalgan®/Efferalgan® Xumadol® Parafudeten®	La concentración máxima se alcanza a los 20 minutos, frente a los 30 que tarda con la formulación tradicional; diferencia poco relevante.		186 vs 80	22
Proxicam	Feldene Flas®	Un estudio comparativo de dosis múltiples entre las FLM y FLI demostró que los perfiles en función del tiempo entre ambas formulaciones eran superponibles; es decir, no hay diferencias sustanciales en la farmacocinética, por lo que se consideran bioequivalentes. La única diferencia es la posibilidad de ingerir sin agua.	No aporta ventajas, salvo en pacientes con dificultades de deglución. No se recomienda su uso rutinario .	124 vs 80	22

Principio activo/ Grupo terap.	Especialidades/ principio activo	Diferencias, semejanzas, ventajas y desventajas respecto a las formulaciones tradicionales, y estudios que lo avalen.	Recomendación de uso	Coste tto (€) (ciclo o año) (FLM vs FLI)	Ref
SISTEMA GENITOURINARIO					
Alifuzosina	Alfeim retard® Benestan retard® Unibestan®	Reduce el número de tomas diarias de 3 a 2 o 1, según se utilice la FLM de 5 o 10 mg. Parece que reduce algunos efectos adversos, como vasodilatación e hipotensión, aunque se requieren más estudios que lo confirmen, solo se han realizado dos frente a placebo y uno frente a alifuzosina FLI. Puede provocar bezoars.	Selección de pacientes: útil en aquellos pacientes con problemas de cumplimiento con 3 dosis diarias.	312 (R. 5 mg) 357 (R. 10 mg) vs 277 (FLI)	23 24
Tolterodina	Detrusitol neo® Urotrol neo®	No de han encontrado diferencias de eficacia en un estudio con 1529 pacientes. Reduce el número de tomas de 2 a 1 diaria. Parece que reduce la incidencia de boca seca, pero faltan estudios que lo confirmen.	La FLM no ha demostrado ventajas relevantes y su coste es superior, por lo que no se recomienda su uso rutinario.	628 vs 569	25
ANTIINFECIOSOS					
Amoxicilina clavulánico	Augmentine plus® 1000/62.5 comp. lib. prolongada	Diferencia en la posología: 2 comprimidos cada 12 horas vs 1 cada 8 h. (Augmentine 875/125 cada 8 h.) La posible ventaja de reducir el número de administraciones diarias se ve contrarrestada por el gran tamaño y el mayor número de comprimidos diarios. Se observó una mayor incidencia de efectos adversos con la nueva formulación, y una revisión de nueve estudios muestra que la formulación es equivalente a la de referencia en infecciones por Streptococo Pneumonie. No hay estudios de superioridad frente a la presentación habitual, sólo de no inferioridad.	No se recomienda su uso, el precio es más de un 50% superior, y no ofrece ninguna ventaja. Se considera equivalente terapéutico con la formulación de referencia.	27 vs 18(ciclo de 10 días de tratamiento)	26
Clarithromicina unidía	Bremon unidia® Klacid unidia® Kofron unidia®	Reduce el número de tomas diarias de 2 a 1, pero éste no ha demostrado ninguna mejora clínica. Eficacia similar. Se han realizado varios estudios de baja calidad metodológica y ninguno en pacientes con neumonía.	No aporta ninguna ventaja y es mucho más caro; no se recomienda su uso en ningún caso.	31 vs 10 (ciclo de 7 días de tratamiento)	3 27
SISTEMA NERVIOSO (ANTIPSPICÓTICOS, ANTIDEPRESIVOS, ANSIOLÍTICOS...)					
Olanzapina	Zyprexa velotab®	Se dispersan rápidamente con el contacto con la saliva. Se pueden ingerir sin agua. Las formulaciones han demostrado ser bioequivalentes (similar tasa y grado de absorción).	Selección de pacientes: aquellos con dificultad de tragar o que tiendan a escupir los comprimidos.	1883 vs 1511	28
Risperidona	Risperdal flas®	Son comprimidos bucodispersables que se pueden ingerir sin agua. Las formulaciones se consideran bioequivalentes.	Selección de pacientes: aquellos con dificultad de tragar o que tiendan a escupir los comprimidos.	1467 vs 978	29
Risperidona IM (forma depot)	Risperdal Consta®	Esta formulación ha demostrado ser tan eficaz como risperidona oral en el control de los síntomas. Sólo está indicado en el tratamiento de mantenimiento en pacientes que estén estabilizados previamente con un antipsicótico por vía oral. Se administra cada 14 días.	El elevado coste obliga a la adecuada selección de los pacientes. Se debe restringir a aquellos con verdaderos problemas de cumplimiento con la formulación oral.	3840 vs 978	30 31
Fluoxetina semanal	Adofen semana® Prozac semana®	En cuanto a eficacia, no ha demostrado ser equivalente a la presentación diaria. En un ensayo comparativo se observó una mayor incidencia de alteraciones del pensamiento, nerviosismo y diarrea con la presentación semanal; así mismo, la tasa de abandono del tratamiento debido a efectos adversos fue mayor. La tasa de recaídas fue superior a la observada con la FLI. La diferencia en la posología de una diaria a una semanal no ha demostrado mejorar la evolución clínica del paciente.	Se desaconseja su utilización: no ha demostrado ser igual de eficaz, tiene más efectos adversos y no aporta ninguna ventaja. Los problemas de sobredosificación e infradosificación pueden ser importantes.	271 vs 91	2 32 33
Mirtazapina	Rexer flas® Vastat flas®	Los comprimidos se dispersan rápidamente con el contacto con la saliva. Pueden ser ventajosas pero sólo en pacientes con dificultades para tragar las pastillas o para tomarlas con agua.	Selección de pacientes: aquellos con dificultad de tragar o que tiendan a escupir los comprimidos.	529 vs 365	34
Metifenidato	Concerta®	En los estudios realizados, ha demostrado una eficacia y seguridad similar a la FLI. Similar grado de absorción. Reduce el número de administraciones de 3 a 1. El gran tamaño de los comprimidos puede dificultar la correcta administración (se deben tragar enteros).	El elevado coste de la FLM obliga a un uso restringido a aquellos pacientes con importantes problemas de cumplimiento con 3 dosis diarias.	954 vs 230	35 36
Alprazolam	Trankimacim Retard®	Reduce el número de tomas diarias de 2 o 3 a 1, pero éste no aporta nada nuevo, ya que existen otras benzodiazepinas (BZD) con duración de acción larga. La eficacia de esta FLM no está bien evaluada; un estudio frente a placebo demostró una superioridad del alprazolam FLM a las 6 semanas; sin embargo, no se encontraron diferencias a las 8 semanas.	No aporta nada nuevo a la gran variedad de BZD disponibles en el mercado y los datos de eficacia son limitados; su uso no está justificado.	77 vs 47	2 37 38
OTROS					
Bisfosfonatos		Eficacia equivalente en cuanto a variaciones de la densidad mineral ósea (DMO). No hay estudios comparativos con las presentaciones de uso diario que evalúen fracturas de cadera. Seguridad similar. Mayor comodidad para el paciente dadas las especiales condiciones de la administración. Las formas semanales de bisfosfonatos, no son estrictamente formas de liberación modificada.	Dada las especiales condiciones de administración, la reducción del número de tomas puede resultar cómodo , aunque sería conveniente disponer de estudios comparativos que evalúen fracturas.	376 vs 343 584 vs 558	39
Risedronato	Fosamax semanal® Acrel semanal® Actonel semanal®	Ambas formas farmacéuticas se administran una vez al día, salvo en el caso de necesidad de dosis altas, ya que la FLI se administra en dos tomas. Con la FLM se administrarían todos los comprimidos juntos. No está clara la biodisponibilidad de dicha formulación; oscila entre 80 y 97 % según fuente consultada. En Francia se ha contraindicado su uso en mayores de 65 años, por un mayor riesgo de hipoglucemias. Similar eficacia y tolerancia.	No se recomienda su uso: no aporta ninguna ventaja, ni siquiera comodidad posológica, y es mucho más cara.	147 vs 60	40 41
Glicazida	Uni-diamicron®	Reduce la incidencia de efectos adversos y asegura concentraciones estables. Esto es importante en un fármaco de estrecho margen terapéutico como la teofilina. En realidad todas las presentaciones de comprimidos o cápsulas disponibles en la actualidad son de liberación modificada.	Su uso está totalmente recomendado	No procede	2
Teofilina	Pulmeno®/TheoPlus® Vent retard® Teofilina retard® Teromol retard® Theolair®/Theo-Dur®				

Fuente de datos: Remedios Enero 2006.
 Coste de tratamiento: precio eficiente (cuando lo haya) de la dosis habitual, excepto en los siguientes fármacos en los que se emplean otras dosis: Fluvastatina, Amoxicilina clavulánico y Clarithromicina.
 QD: cada día/ FLM: Formulación de liberación modificada / FLI: Formulación de liberación inmediata

3 Ventajas teóricas de las FLM^{2,4-6}

Las modificaciones en la formulación de los principios activos dan lugar a nuevas formas farmacéuticas que originan diferencias en la posología, farmacocinética... Es importante identificar aquellos cambios que conlleven un beneficio clínicamente relevante que suponga una mejora en la eficacia y/o seguridad.

La mayoría de las FLM han conseguido la autorización de comercialización con la presentación de estudios de farmacocinética o estudios de eficacia y seguridad frente a placebo, pero casi ninguna dispone de buenos estudios comparativos con las formulaciones de liberación inmediata. Por ello, las ventajas que se enumeran a continuación, se consideran teóricas, ya que en pocos casos se ha demostrado que dichas ventajas se traduzcan en un efecto beneficioso en la práctica clínica.

Modificación de la posología: reducción de la frecuencia de administración: algunas FLM se caracterizan por liberar el principio activo a una velocidad más lenta que la formulación tradicional, de modo que se prolonga la duración del efecto, y se alarga el intervalo posológico.

Esta ventaja puede tener importancia para aquellos fármacos con una semivida de eliminación muy corta, que obligue a administrar dicho medicamento varias veces al día como es el caso de la morfina.

En general, los regímenes de tratamiento más simples pueden mejorar el cumplimiento y los resultados del tratamiento⁸. Esto se ha demostrado cuando se reduce el número de administraciones de 3 o más a 1 por día; sin embargo, no está claro que haya diferencias significativas en la evolución clínica cuando se comparan pautas de 1 ó 2 administraciones diarias⁹. Por otro lado, la administración única diaria tiene el inconveniente de que el olvido de una toma o la repetición de dosis por no recordar haberla tomado produce largos periodos de infradosificación o importantes sobredosificaciones, debido al amplio intervalo posológico y elevada dosis administrada respectivamente¹⁰.

En el caso de fármacos complicados de administrar como alendronato y risedronato (la toma del fármaco se debe realizar en ayunas, con 200 ml de agua, media hora antes de la ingestión de cualquier comida/bebida y manteniendo la columna erguida durante este tiempo), el aumento del intervalo posológico de 24 horas a 7 días puede ser más cómodo para el paciente, aunque hay que valorar los inconvenientes mencionados anteriormente.

Reducción de las fluctuaciones en las concentraciones plasmáticas: es habitual identificar los picos o concentraciones máximas con la

presencia de toxicidad y los niveles mínimos con concentraciones subterapéuticas e ineficacia. Algunas FLM mantienen concentraciones constantes al tener una absorción más lenta. La reducción de los picos elevados ha demostrado reducir la incidencia de reacciones adversas dosis dependientes en algunos fármacos de rápida absorción como el nifedipino, verapamilo, diltiazem... Por otro lado, las FLM para principios activos con estrecho margen terapéutico, permiten el mantenimiento de las concentraciones plasmáticas dentro de los límites óptimos, como es el caso de la teofilina y el litio.

Es importante destacar que hay medicamentos cuya eficacia dependen de la concentración máxima alcanzada y una disminución de la misma podría originar una reducción de la eficacia, por ello, es importante analizar cada caso de modo independiente.

Control del lugar de liberación del medicamento en el tracto gastrointestinal: las FLM pueden liberar el principio activo que contienen en un sitio determinado del tracto gastrointestinal, como las formulaciones con cubierta entérica que liberan el fármaco directamente en el intestino. Esto puede ser de utilidad en dos situaciones:

- **Fármacos que se degradan en pH ácido:** el medio ácido del estómago puede degradar medicamentos antes de llegar a su lugar de absorción. Las formulaciones con cubierta entérica de los inhibidores de la bomba de protones (IBPs) permiten liberar el fármaco directamente en el intestino y de este modo se protege al fármaco del medio ácido del estómago.
- **Fármacos gastrolesivos:** El estómago es sensible a la acción de algunos fármacos como los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs). Las formulaciones con cubierta entérica limitan la acción lesiva directa sobre la mucosa gástrica, pero esto no evita las reacciones gastrointestinales graves causadas por el propio mecanismo de acción de dichos fármacos¹¹ (ver tabla 1).

Facilidad en la administración del medicamento: las formas de liberación acelerada pueden ser útiles en pacientes concretos que se nieguen o no toleren la ingestión de pastillas o cápsulas. La administración de las formulaciones "flas" o "velotab" de los antipsicóticos mirtazapina y olanzapina liberan el fármaco con el contacto de la saliva, sin necesidad de ingerir agua y evitando que el paciente lo pueda escupir.

4 Conclusiones de FLM^{2,4,5}

Muchas de las FLM comercializadas en los últimos años no aportan ventajas clínicamente relevantes y su puesta en el mercado, obedece a intereses comerciales. La enérgica promoción las presenta como moléculas novedosas, con grandes ventajas y diferencias respecto a las moléculas tradicionales, pero en realidad muchas de estas ventajas teóricas no implican mejoras clínicamente relevantes.

Es importante valorar la aportación de cada una de estas moléculas en cada paciente concreto, y limitar su uso a aquellas situaciones en las que el paciente realmente se beneficie de ellas. En la Tabla 1 se muestran las características de algunas de las formulaciones de liberación modificada.

Las aportaciones de estas nuevas formas se pueden resumir en los siguientes conceptos:

Reducción del número de tomas diarias: Puede suponer una ventaja cuando se reducen dos o más tomas diarias, como en el caso de la morfina. La reducción de una toma diaria no ha demostrado producir mejoras sustanciales en la eficacia o en el cumplimiento, por lo que en princi-

pio el uso de las FLM de alifosina, glicazida... no parecen aportar ventajas sustanciales. El aumento del intervalo posológico de 24 horas a 7 días como el caso de la presentación semanal de fluoxetina, tampoco ha demostrado aportar mejoras relevantes.

Rapidez de liberación y fácil dispersión: Los comprimidos fácilmente dispersables, tienen su utilidad únicamente en pacientes con problemas para tragar los mismos, bien por su estado patológico o por fobias; por ello, las formas modificadas de antipsicóticos como la olanzapina o risperidona, pueden ser útiles en situaciones puntuales, pero en general, las formas "flas", "velotab" "odis"... no ofrecen más ventajas que la posibilidad de ingerir sin agua, y de liberarse (no absorberse) rápidamente.

Mejora del perfil de reacciones adversas: Los efectos adversos relacionados con concentraciones máximas elevadas se pueden reducir con las formulaciones de liberación modificada, como ocurre con el nifedipino.

5 Estereoisómeros^{3,42-44}

Los **estereoisómeros** son moléculas con uno o más centros quirales que pueden presentarse en diferentes disposiciones espaciales teniendo la misma fórmula química. Los **enantiómeros** son un tipo de estereoisómeros que se caracterizan por ser imágenes especulares no superponibles; derecha e izquierda o dextro y levo. **Mezclas racémicas** son los compuestos que tienen la misma proporción de cada uno de los enantiómeros.

Los enantiómeros simples puede tener utilidad en casos en los que aporten ventajas en cuanto a la eficacia, seguridad o comodidad respecto a la mezcla racémica; como en alguna de las siguientes situaciones:

1. El enantiómero que no tiene efectos beneficiosos contribuye a los efectos adversos (ej. Levotiroxina)
2. Uno de los enantiómeros es responsable de un efecto adverso en particular (ej. Granulocitopenia con la forma dextro de la dopamina).
3. Uno de los enantiómeros interfiere con la actividad terapéutica del otro.
4. Una parte es más propensa a las interacciones.

5. Cuando sea la única forma de reducir el tamaño de la forma farmacéutica, en el caso de que la mezcla racémica tenga un tamaño excesivo.

Muchos estereoisómeros comercializados recientemente no se ajustan a ninguna de las situaciones expuestas anteriormente, por lo que en principio, se puede considerar que no aportan ninguna ventaja respecto a las mezclas racémicas. En la mayoría de los casos, **su presencia en el mercado responde a estrategias comerciales**, para garantizar un beneficio económico tras finalizar la patente del racémico. En este caso, los estereoisómeros se lanzan al mercado a un precio superior, sin estudios comparativos de calidad, pero acompañados de una fuerte promoción comercial basada en ventajas teóricas, pero que raras veces tienen relevancia en la práctica clínica. Así, se encuentran los últimos enantiómeros simples comercializados: escitalopram, esomeprazol, dexibuprofeno, etc.

A continuación, se presenta una relación de estereoisómeros en los que se indica la diferencia en cuanto a eficacia, seguridad y coste respecto al fármaco de referencia y en función de ello, se valora la utilidad clínica del mismo.

Principio activo	Especialidad	Diferencias, semejanzas, ventajas y desventajas respecto a las mezclas racémicas, y estudios que lo avalan.	Recomendación de uso o Valoraciones de Centros de información	Coste tto (€) (Ester. vs racémico)	Ref
Dexibuprofeno	Atriscal® Seractil®	Eficacia y seguridad igual que el ibuprofeno en osteoartritis. Mayor rapidez de acción. Los estudios comparativos se han realizado en dismenorrea y osteoartritis.	Nula o muy pequeña mejora terapéutica.	218 vs 62	3 44-46
Dexketoprofeno	Enantyum® Adolquir®...	Diversos estudios han demostrado su eficacia por vía parenteral en dolor postoperatorio, músculo-esquelético y cólico, comparado con otros AINES. Perfil de efectos adversos similar a otros AINES.	No ofrece ventajas relevantes.	378 vs 86	3 44
Escitalopram	Esertia®, Cipralax®, Entact®	Perfil de eficacia y seguridad similar a citalopram. No existen estudios que evalúen el inicio de acción, por lo que no se puede sacar ninguna conclusión a este respecto.	Nula mejora terapéutica. No aporta ninguna ventaja.	322 vs 283	47-49
Esomeprazol	Nexium mups® Axiago®	A igualdad de dosis, presenta un perfil de eficacia, seguridad e interacciones similar al omeprazol. Presenta ventaja en la administración por sonda nasogástrica.	Nula o muy pequeña mejora terapéutica.	691 vs 121	3 50
Levocetirizina	Xazal®Muntel®	No se han realizado estudios que valoren la eficacia clínica comparado con cetirizina. Frente a placebo ha demostrado ser eficaz y segura para las indicaciones autorizadas.	No aporta nada nuevo.	193 vs 115	3, 44 51 52

Bibliografía

1. Lastres García JL. Nuevos sistemas orales de liberación modificada. *Schironia* 2002;1:63-71. Disponible en www.schironia.com
2. Sastre Gervás I. Especialidades farmacéuticas orales de liberación modificada ¿una estrategia para prolongar la vida de la patente?. *Boletín de información terapéutica de Asturias* 2002;4(3).
3. Viejas moléculas bajo nueva apariencia ¿qué hay de nuevo? *Infac* 2003;11(8). Disponible en <http://www.euskadi.net/sanidad>
4. Modified-release preparations. *MeReC Bulletin* 2000;11(4).
5. Sansom LN. Oral extended-release products. *Australian Prescriber* 1999;22:88-90.
6. Formas farmacéuticas de liberación modificada y estereoisómeros ¿nos aportan algo en la práctica clínica? *Boletín de información farmacoterapéutica de Navarra* 2005;13(1).
7. Klausner EA, Lavy E, Friedman M, et al. Expandable gastroretentive dosage forms. *J Control Release*. 2003;24:143-62.
8. Haynes RB, McDonald H, Garg AX, et al. Intervenciones para ayudar a los pacientes a cumplir con las prescripciones de medicamentos (Revisión Cochrane traducida). En: *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2005 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2005 Issue 4. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
9. Schroeder K, Fahey T, Ebrahim S. Intervenciones para mejorar el cumplimiento del tratamiento en pacientes con hipertensión arterial en ámbitos ambulatorios (Revisión Cochrane traducida). En: *La Biblioteca Cochrane Plus*, número 4, 2005. Oxford, Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2005 Issue 4. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
10. Aizpuru I, Armendáriz M, Etxebarria A, et al. Mejorar el cumplimiento terapéutico: ¿es siempre mejor con una única dosis diaria?. *INFAAC* 2000;8(4):19-22.
11. Davies NM. Sustained release and enteric coated NSAIDs: are they really GI safe?. *J Pharm Pharmaceut Sci* 1999;2:5-14.
12. Anónimo. Doxazosine, alpha-1-bloqueantes en urologie:rien de neuf. *Rev Prescr* 2000;20:643-6.
13. Carduran Neo®. Ficha Técnica. Agencia Española del Medicamento. Disponible en <http://sinaem.aged.es:83/presentation/principal.asp>
14. Olsson AG, Paucillo P, Soska V, et al. Comparison of the efficacy and tolerability of fluvastatin extended-release and immediate-release formulations in the treatment of primary hypercholesterolemia: a randomized trial. *Clin Ther*. 2001;23:45-61.
15. Fluvastatina sódica de liberación retardada. Informe de evaluación. 2003. Servicio Vasco de Salud. Disponible en http://www.osanet.euskadi.net/r85-2905/es/contenidos/informacion/presentacion_cevime/es_1219/indiv_c.html
16. Schiavi P, Jochensen R, Guez D. Pharmacokinetics of sustained and immediate release formulations of indapamide after single and repeated oral administration in healthy volunteers. *Fundam Clin Pharmacol*. 2000;14:139-46.
17. Donnelly R. Clinical implications of indapamide sustained release 1.5 mg in hypertension. *Clin Pharmacokin*. 1999;37:21-32.
18. Leonetti G. Clinical positioning of indapamide sustained release 1.5 mg in management protocols for hypertension. *Drugs* 2000;59 Suppl 2:27-38.
19. Gourlay GK. Sustained relief of chronic pain. Pharmacokinetics of sustained release morphine. *Clin Pharmacokin*. 1998;35:173-90.
20. Espidifen®. Norvectan®. Ficha Técnica. Agencia Española del Medicamento.
21. Efferalgan Odís®. Daflagan®. Ficha Técnica. Agencia Española del Medicamento.
22. Feldene Flas®. Ficha Técnica. Agencia Española del Medicamento.
23. Alfuzosine nouvelle forme. *Rev Prescr* 1994;14:146.
24. Alfuzosina extended-release tablets PT&Quik® reports. *Micromedex*® 2005.
25. Anónimo. Tolterodina y oxibutinina para la vejiga hiperactiva. *Med Letter Drugs Ther* 2001;XXIII, N°10:40.
26. Delgado O. Amoxicilina/Acido Clavulánico 1000/62.5 mg comp. Informe reducido para la Comisión de Farmacia y Terapéutica del Hospital Son Dureta. 2005. Disponible en http://www.elcomprimido.com/FARHSD/EVALAMOXI_CLAV_1000_62.doc
27. Claritromicina Unidia. Informe de evaluación. 2002. Servicio Vasco de Salud.
28. Zyprexa Velotab®. Ficha Técnica. Agencia Española del Medicamento.
29. Risperdal Flas®. Ficha Técnica. Agencia Española del Medicamento.
30. NHS Northern and Yorkshire. Regional drug and therapeutics centre. Risperidone depot.. *New drug evaluation* 2003;57.
31. Risperdal Consta®. Ficha Técnica. Agencia Española del Medicamento.
32. Fluoxetina semanal. Informe de evaluación. 2002. Servicio Vasco de Salud
33. Wagstaff AJ, Goa KL. Once-weekly fluoxetine. *Drugs* 2001;61:2281-8.
34. Rexer Flas®. Ficha Técnica. Agencia Española del Medicamento.
35. Metilfenidato de liberación prolongada. Evaluación de nuevos medicamentos. Servicio de Salud del Principado de Asturias Julio 2005. Disponible en: <http://www.princast.es/pls/portal301/docs/7097.PDF>
36. Metylphenidate. *Drugdex Drug Evaluation*. Micromedex 2006.
37. Alprazolam. *Drugdex Drug Evaluation*. Micromedex 2006.
38. Trankamicin Retard®. Ficha Técnica. Agencia Española del Medicamento.
39. Alendronato semanal. Informe de evaluación. Comité de evaluación de nuevos medicamentos. 2002. Servicio Vasco de Salud.
40. McGavin JK, Perry CM, Goa KL. Glucizide modified release. *Drugs* 2002;62:1357-64.
41. Glucizide, nouvelle forme: l'évaluation n'en sort pas renforcée. *Rev Pres* 2002;224:11-2.
42. Do single stereoisomer drugs provide value?. *Therapeutics letter*. Jun-September 2002 .
43. ¿Aportan algo los estereoisómeros simples? Información farmacoterapéutica. 2002;4. Distrito Sanitario Levante-Alto Almoraz de Almería.
44. Tucker G. Chiral switches. *The Lancet* 2000;355:1085-87.
45. Dexibuprofeno. Ficha de evaluación terapéutica. Servicio Navarro de Salud 2001;6:1-2. Disponible en <http://www.cfnavarra.es/WebGN/SOU/publicac/BJ/inicio.htm>
46. Seractil®. Ficha Técnica. Agencia Española del Medicamento.
47. Escitalopram. Informe de evaluación. Comité de evaluación de nuevos medicamentos de Euskadi. Servicio de Salud Osakidetza.
48. Sastre I. Escitalopram. Hoja de evaluación terapéutica. Servicio de Salud del Principado de Asturias. 2004.
49. Escitaloprazol. Ficha de evaluación terapéutica. Servicio Navarro de Salud. 2005.
50. Esomeprazol. Ficha de Evaluación Terapéutica. Servicio Navarro de Salud 2002.
51. Levocetirizina. Ficha de Novedad Terapéutica. Centro Andaluz de Información de Medicamentos. 2003;6. Disponible en <http://www.easp.es/web/cadime/index.asp?idSub=303&idSec=303&idCab=303>
52. Levocetirizina. *Drugdex Drug Evaluation*. Micromedex 2006.



Castilla y León

CONSEJERÍA DE SANIDAD Y BIENESTAR SOCIAL

Comité Editorial: Judit Ceruelo, Rosa Miranda, Alfonso Díaz, Concepción Encinas, Carmen Marquina, Montserrat Pajares, Alejandra García Ortiz, Mª Ángeles de Marino Gómez-Sandoval, Nieves Martín Sobrino, Carlos Fernández Rodríguez

