



SUMARIO

Especialidades farmacéuticas orales de liberación modificada 41

ESPECIALIDADES FARMACÉUTICAS ORALES DE LIBERACIÓN MODIFICADA

El siguiente artículo es una adaptación del original escrito por Isabel Sastre Gervás, Farmacéutica de Atención Primaria del Área Sanitaria VI de Asturias (Arriondas) y publicado por las Comisiones de Uso Racional del Medicamento de Atención Primaria de Asturias en su "Boletín de Información Terapéutica de Asturias". Reproducimos una adaptación en el presente número de nuestro boletín, con el amable consentimiento de autora y editor (Servicio de Salud del Principado de Asturias-Sespa)

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" se refiere a 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).

Una adecuada selección de medicamentos implica plantearse si estas especialidades de liberación modificada aportan alguna ventaja de relevancia clínica o bien representan tan sólo consideraciones teóricas o incluso, en ocasiones, una estrategia de la industria farmacéutica para prolongar la cuota de mercado de un determinado medicamento cuando ha expirado su patente o para conseguir un precio más elevado del mismo fármaco^{2,3}.

Definición y clasificación de las formas de "liberación modificada"

La terminología empleada para estos sistemas no es lo bastante precisa y todavía no existe armonización. "Liberación modificada" es el término que emplean las farmacopeas americana y europea como alternativa a la expresión convencional "formas retard", para englobar los diferentes sistemas de liberación que se describen a continuación¹⁻⁷.

1.- Formas de 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 las formas gastrorresistentes enterosolubles puras, en las que el principio activo es liberado en un lugar concreto del intestino delgado. Ej: cubierta sensible al pH (cubierta entérica): la formulación consta de un polímero cuya solubilidad es pH dependiente. Ej: especialidades con antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), inhibidores de la bomba de protones (IBPs) o fluoxetina a dosis elevadas (Prozac semanal® 90 mg).

2.- Formas de liberación controlada: El principio activo es liberado escalonadamente en el tiempo (la velocidad de liberación

Los preparados de liberación modificada (PLM) pueden en teoría favorecer el manejo, el cumplimiento o la relación beneficio/riesgo del medicamento, pero la relevancia clínica de estas supuestas ventajas debe ser valorada mediante ensayos clínicos adecuados.

Existen muchos ejemplos de PLM que no presentan ninguna ventaja sobre el medicamento original y suponen una estrategia de mercado que es mas cara y no esta justificada desde el punto de vista médico

es limitante en el proceso de absorción), alargando el efecto terapéutico. Se clasifican a su vez en:

2.1.- Formas de acción sostenida o continuada: Son las formas ideales desde el punto de vista terapéutico. La velocidad de liberación del medicamento es constante, con el objeto de conseguir una velocidad de absorción también constante y así disminuir la fluctuación de los niveles plasmáticos. Ejemplo: bombas osmóticas: 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 controlada a través de un pequeño orificio practicado con láser. (Ej: Adalat Oros®)

2.2.- Formas de acción prolongada: son las formas más empleadas. El principio activo se libera inicialmente en proporción suficiente para alcanzar su acción, y posteriormente se libera de forma lenta a una velocidad no siempre igual a la de eliminación. De esta manera, se mantiene la concentración eficaz durante más tiempo que con las formas de liberación inmediata. Son ejemplos:

Matrices inertes, lipídicas o hidrofílicas: dispersiones moleculares o particulares del medicamento en un sistema generalmente polimérico que resiste la disgregación y regula la liberación. Ej: MST continus®.

Microcápsulas, minigránulos, pellets o microesferas: aplicación de una fina cubierta de gelatina u otros materiales de natu-

raleza 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 (Skenan[®], Unilong[®]) o introducirse en una cápsula (Skenan[®], Unilong[®]).

Formas obtenidas por modificación farmacéutica: la velocidad de liberación del medicamento se reduce, bien aumentando el tamaño de partícula, bien modificando la cristalización. Ej: Adalat Retard[®].

Nota: No se hace referencia en esta revisión a otras formas farmacéuticas orales como 'liotabs' de disgregación y disolución rápida en la boca (ej: Feldene Flas[®], Maxalt Max[®]) o los complejos de inclusión con ciclodextrinas (ej: Brexinil[®], Cycladol[®]), 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}

Las ventajas teóricas no siempre se acompañan de los beneficios clínicos esperables. Por ello un medicamento formulado como PLM debe demostrar mediante ensayos clínicos controlados una eficacia similar o superior o bien un perfil de seguridad/tolerabilidad más favorable (a igualdad de eficacia), comparado con la formulación de liberación inmediata. Posteriormente debe valorarse si la diferencia de precio justifica las ventajas demostradas y en qué subgrupo de pacientes debe utilizarse.

1.- Reducción de la frecuencia de la dosificación para mejorar el cumplimiento terapéutico. Está generalmente aceptado que, para la mayoría de los pacientes, reducir la frecuencia de la dosificación mejora la adherencia al tratamiento, sobre todo cuando la posología requiere tres o más tomas diarias⁸. Sin embargo, muchos estudios concluyen que no hay diferencias significativas en el cumplimiento observado entre las pautas de una o dos administraciones diarias⁹, sobre todo en pacientes que toman muchos medicamentos y la toma única diaria de alguno de ellos sólo supone un pequeño cambio en la complejidad de sus tratamientos¹⁰. Muchas veces se promociona la creencia de que "una vez al día e incluso una vez a la semana es mejor" no mencionando los inconvenientes de esta posología, que se detallan a continuación:

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

Infradosificación: los pacientes pueden olvidar la toma de su dosis. Perder una dosis es particularmente problemático en preparados de administración única semanal o diaria, porque se 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). La reducción de picos elevados puede minimizar los efectos adversos, especialmente en medicamentos de absorción rápida (nifedipina, verapamil, diltiazem). En medicamentos de acción corta (<6 horas) permite posologías razonables que favorecen el cumplimiento y pueden evitar niveles plasmáticos subterapéuticos al final del intervalo posológico con la consiguiente pérdida de eficacia^{11,12} (ej: morfina, varios AINEs, alprazolam, teofilina, nifedipino, verapamil, diltiazem o algunos betabloqueantes). Con medicamentos de margen terapéutico estrecho pueden evitar los picos y valles y de esta manera mantener las concentraciones plasmáticas dentro de los límites de efectividad y toxicidad (teofilina y litio).

3.- 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 (inhibidores de la bomba de protones) y también proteger teóricamente el estóma-

go de una posible acción gastrolesiva del medicamento (AINEs). No hay que olvidar que en muchas ocasiones la acción gastrolesiva de un medicamento no es sólo local sino también sistémica (p ej: AINEs por inhibición de síntesis de prostaglandinas)

Inconvenientes de los PLM

1.- Alteraciones en función de la velocidad del tránsito gastrointestinal³. La liberación de un medicamento de un PLM depende de cambios que tengan lugar durante el tránsito gastrointestinal. En pacientes con tránsito rápido (síndrome del intestino irritable, hipertiroidismo, gastrectomía parcial, medicamentos)¹³, 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, medicamentos)¹³, puede ocurrir una liberación excesiva (*dose dumping*), lo que puede conllevar toxicidad gastrointestinal local o sistémica.

2.- Manipulación incorrecta de los PLM². Romper, mastigar o abrir un PLM puede provocar la liberación inmediata de cantidades excesivas del medicamento. Debe advertirse al paciente que en general los PLM *han de tragarse enteros*. Algunos PLM (ej: matrices) están ranurados y sí se pueden partir por la mitad, aunque la fracción debe tragarse entera sin masticar ni morder y descartarse si está dañada^{8,13}. El hecho de no poder 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, las cuales sí pueden administrarse por sonda después de abrir la cápsula, cuidando que las micropartículas se conserven intactas (Ej: MST Unicontinus[®], Skenan[®])^{13,15}.

La posibilidad de partición o administración por sonda es específica de cada especialidad farmacéutica y de ningún modo extrapolables a otras especialidades PLM, aunque contengan el mismo principio activo. (Ej: *diltiazem comprimidos retard* 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, mayor duración y peor control de situaciones de sobredosis o de reacciones adversas como consecuencia de la prolongación de acción de un medicamento formulado como PLM³.

4.- Interacciones farmacológicas con los alimentos o con medicamentos. P ej fármacos que aumentan el pH pueden aumentar la velocidad de absorción de teofilina retard. Además, los alimentos pueden alterar la liberación del medicamento en un PLM⁸.

5.- Mayor precio de venta.

Evaluación crítica de algunos PLM

Bloqueantes de los canales del calcio (BCC): Existen varios BCC de duración de acción corta disponibles como PLM: nifedipino, nifedipino, diltiazem y verapamil. Los PLM de estos principios activos se asocian a una menor incidencia de efectos adversos, a niveles plasmáticos más estables y además precisan de menos tomas diarias, por lo que son recomendables frente a las formas de liberación inmediata.

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 fata^{3,16}. Existen dos tipos de PLM de nifedipino: la forma "OROS" de acción sostenida o continuada (una toma diaria) y la forma denominada "retard" de acción prolongada (dos tomas diarias), las cuales se asocian a una menor incidencia de efectos adversos. A pesar de esto sólo hemos encontrado un ensayo clínico cruzado que compara ambas formulaciones en el tratamiento de la HTA, concluyendo que las dos poseen una eficacia antihipertensiva similar y

que el perfil de tolerabilidad es más favorable a la forma "OROS". Aunque, estos resultados son discutibles dado el diseño del estudio y la ausencia de tratamiento estadístico de los datos de seguridad¹⁷.

Beta-bloqueantes (BB): existen tres BB disponibles como PLM: metoprolol, oxprenolol y propranolol. Son BB con semividas de eliminación cortas (inferior a 6 horas) que precisan más de dos tomas diarias. Los PLM de estos principios activos presentan una eficacia en HTA y profilaxis de síntomas anginosos similar a los preparados 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 (ej; atenolol)¹⁸. Los BB formulados como PLM no suponen ninguna ventaja sobre otros BB de liberación inmediata disponibles en HTA o angina.

Sin embargo tres BB han demostrado eficacia en la reducción de morbilidad y mortalidad en IC: 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) es preferible en esta indicación y no intercambiable con la formulación convencional^{19,20,21}.

Nitratos: Son medicamentos de primera elección para el control a corto y largo plazo de los síntomas de angor así como eficaces vasodilatadores^{22,23,24}. Existen tres nitratos formulados como liberación inmediata y como PLM: nitroglicerina, isosorbida mononitrato (ISM) e isosorbida dinitrato (ISD). No hay estudios que demuestren diferencias entre la liberación inmediata o modificada (PLM)²⁵. Por otra parte la tolerancia a los nitratos es un fenómeno común en tratamientos continuos²⁶, y para evitar su aparición, se recomienda la terapia 'asimétrica'-administración intermitente de dosis con el objeto de conseguir en el organismo un intervalo de 8-12 horas libre de nitratos²⁵, aunque esta posología se asocia en algunos estudios con episodios de angina de rebote durante los intervalos libres de nitratos^{25,26} y con un grado elevado de incumplimiento terapéutico²⁵. Por esta razón vemos poca justificación o ventajas en los PLM con nitratos respecto a la formulación convencional.

Fenofibrato: se trata de un fibrato hipolipemiante de duración de acción larga (semivida de eliminación: 20 horas), lo que permite una única administración diaria²⁷. Este medicamento se ha comercializado como PLM (Liparison retard 250 mg[®], Secalip retard 250mg[®]. Otras dos: Apteor 160 mg[®] y Secalip Supra 160 mg[®] han sido autorizadas pero todavía no comercializadas). 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, aquí tenemos un claro ejemplo de estrategia de mercado para asegurar las ventas de un producto cuya protección concedida por la patente ya ha expirado^{28,29}.

Indapamida: la mayoría de los diuréticos tiazídicos tienen una duración de acción larga (de 12 a 24 horas), lo que permite una posología de una única toma diaria e incluso a días alternos (clortalidona), por lo que la formulación como PLM no se justifica desde el punto de vista de mejora del cumplimiento terapéutico⁴⁶. La única tiazida formulada como PLM es indapamida "retard" (1,5 mg), y su promoción comercial se basa en una menor incidencia de efectos metabólicos e iónicos (hipokaliemia) comparada con la indapamida de liberación inmediata (2,5 mg)³⁰. Los escasos ensayos clínicos publicados de indapamida (liberación inmediata o PLM) frente a otros diuréticos en HTA no encuentran diferencias estadísticamente significativas con el comparador (hidroclorotiazida 25 mg/día) en cuanto a efectos adversos metabólicos o iónicos^{31,32} lo que confirma el axioma farmacológico de que la alteración iónica está en relación directa con el grado de diuresis. La indapamida (PLM o liberación inmediata) no supone ninguna ventaja terapéutica sobre las tiazidas más experimentadas.

Antiinflamatorios no esteroideos (AINEs)

Ácido acetil salicílico, ibuprofeno, flurbiprofeno, ketoprofeno, indometacina y diclofenaco son AINEs que precisan de dos o más tomas diarias formulados como liberación inmediata, y que también están disponibles como PLM. Se han esgrimido varias hipótesis para su comercialización:

'Los AINEs formulados como PLM minimizan los dolores nocturnos y la rigidez matinal'. Esta afirmación parece lógica teniendo en cuenta la corta duración de acción de estos AINEs en su formulación de liberación inmediata. Sin embargo, otros AINEs de duración de acción más larga (ej: naproxeno) también lo evitan³³.

'Los AINEs formulados como PLM son menos gastrotóxicos'. La gastrotoxicidad de los AINEs 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 AINEs formulados como PLM, ya sean de liberación retardada (formas enterosolubles puras) o de liberación controlada^{34,35,36}.

Otro aspecto a tener en cuenta es que la toxicidad renal y cardiovascular (IC) de los AINEs se asocia sobre todo a aquéllos de semivida de eliminación larga (ej: piroxicam)³⁷. 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 AINEs cuya duración de acción se incrementa al ser formulados como PLM³⁸, sin embargo son necesarios estudios que investiguen esta hipótesis.

En resumen, los AINEs como PLM no suponen ninguna ventaja clínica a la formulación convencional. De hecho, algunos países se han cuestionado su financiación con fondos públicos³⁴.

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 acción³⁹. 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 supone ninguna ventaja terapéutica a otras BZD existentes de duración de acción larga.

Morfina: Las formas de liberación inmediata precisa 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 diarias a solamente dos facilita notablemente el cumplimiento terapéutico y contribuye a optimizar la calidad de vida del paciente^{40,41}. 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 pacientes) que compara las dos formulaciones de liberación modificada (MST Continus[®] vs MST Unicontinus[®]), concluyendo una eficacia y tolerabilidad similar en pacientes con cáncer⁴². Podemos concluir que la formulación de morfina oral, en la fase de mantenimiento, más recomendable es como PLM, siendo la formulación con posología cada 12 horas la que cuenta con más experiencia clínica.

Fluoxetina: inhibidor selectivo de la recaptación de la serotonina (ISRS) de acción prolongada. A 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 ha conducido al laboratorio, entre otras razones, a la reciente co-

mercantilización 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 comparada con la dosis diaria estándar (20 mg/día), aunque la propia ficha técnica⁴³ señala que la tasa de recaídas y el porcentaje de abandonos por acontecimientos adversos es superior en los pacientes tratados con fluoxetina semanal que en los tratados con 20 mg/día^{44,45}. No encontramos ventajas y sí posibilidad de mayores riesgos con un PLM que lo único que ofrece es reunir en una cápsula el contenido de 4 cápsulas y media de liberación inmediata cuando ni siquiera está demostrado que la posología semanal ofrezca ninguna ventaja sobre la posología diaria en cuanto a cumplimiento terapéutico.

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, 46}. También facilita una posología más cómoda. Como inconveniente encontramos la posibilidad de aumento de la velocidad de absorción y posible toxicidad consecuente, cuando se administra con fármacos que aumentan el pH

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, son necesarios estudios de bioequivalencia entre estas especialidades, información que no está disponible salvo para las especialidades que ostentan las siglas EQ en el cartón (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.

Conclusión

Las modificaciones en la liberación de las especialidades farmacéuticas pueden en teoría favorecer el manejo, el cumplimiento o la relación beneficio/riesgo del medicamento, pero la relevancia clínica de estas supuestas ventajas debe ser valorada mediante ensayos clínicos adecuados.

Existen muchos ejemplos de PLM que no presentan ninguna ventaja sobre el medicamento original y suponen una estrategia de mercado que es más cara y no está justificada desde el punto de vista médico.

Referencias bibliográficas

- Rabasco Álvarez, Antonio M. Biofarmacia y farmacocinética básica. En: Conceptos generales de farmacología. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Madrid; 2000.
- Preparados de liberación modificada. Información Farmacoterapéutica Distrito Sanitario Levante -Alto Almanzora de Almería; 2001;4(3).
- Modified-release preparations. MeReC Bulletin 2000; 11 (4):13-6.
- Xapeli E, Amela J. Formas orales con liberación modificada. En: V Curso sobre administración de medicamentos. Ronda Beltrán, director. Edita Grupo E. Entheos Madrid; 2000.
- Chaplin S. Modified release drugs: why, when and how. Prescriber 1996; 77-81.
- Monografías Galénicas. Laboratorios Glaxo. Madrid; 1993.
- Ticó Grau JR. Formas farmacéuticas sólidas orales de liberación modificadas. En: Fauli i Trillo. Tratado de Farmacia Galénica. Luzán Ed. Madrid; 1993.
- Sansom LN. Oral extended-release products. Austr Presc 1999; 22 :88-90.
- Frecuencia de administración: $\zeta 1$ ó 2 dosis/día? Información Farmacoterapéutica de la Comarca 2000; 8 (4):21-2. Servicio Vasco de Salud.
- Moulds RFW. Combination products- love them or loathe them? Austr Presc 2001; 24 (5): 127-9.
- Waller D. Modified release drugs for cardiovascular disorders. Prescriber 1997; 19-31.
- Drug facts and comparisons. St Louis, Missouri; 2000.
- Arnold RJ, Kaniecki DJ. Selection of oral controlled-release drugs: a critical decision for the physician. South Med J 1993;86(2):208-14.
- Izo N, Creus N, Massó J, Codina C, Ribas J. Incompatibilidades fármaco-nutrición enteral: recomendaciones generales para su prevención. Farmacia Hospitalaria 2001; 25 (1): 13-24.
- Aldamiz-Echevarría Iraurgi, Begoña. Lamelo Alfonsín, Fernando. Silva César, Miguel. Manejo del dolor oncológico [en línea] [8/7/2002]. Disponible en [www.fisterra.com/guias2/dolor_oncologico.htm]
- Waller D. Modified release drugs for cardiovascular disorders. Prescriber 1997; 19-31.
- 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):339-43.
- The primary care management of stable angina. North of England Evidence Based Guideline Development Project. University of Newcastle Upon Tyne; 2000.
- 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.
- Farrell MH, Foody JM, Krumholz HM. Beta-Blockers in heart failure: clinical applications. JAMA 2002;287(7):890-7.
- Foody JM, Farrell MH, Krumholz HM. Beta-Blocker therapy in heart failure: scientific review. JAMA 2002;287(7):883-9.
- Fernandez Palomeque C, Bardaji Mayor JL, Concha Ruiz M, Cordero Mollar JC, Cosin Aguilar J, Magrña Ballarà J, Melgares Moreno R. Guías de práctica clínica de la Sociedad Española de Cardiología en la angina estable. Rev Esp Cardiol 2000;53(7):967-96.
- Management of stable angina. A national clinical guideline. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Edinburgh; 2001. Disponible en: URL: www.sign.ac.uk.
- Evaluation of Beta-Blockers, Calcium Antagonists, Nitrates, and Alternative Therapies for Stable Angina. Summary, Evidence Report/Technology Assessment: Number 10. AHCPR Publication No. 00-E002, November 1999. Agency for Health Care Research and Quality, Rockville, MD. http://www.ahrq.gov/clinic/epcs/anginasum.htm.
- Waller DG. Optimal nitrate therapy with a once-daily sustained-release formulation of isosorbide mononitrate. J Cardiovasc Pharmacol 1999;34 Suppl 2:S21-7.
- Parker JD, Parker JO. Nitrate therapy for stable angina pectoris. N Engl J Med 1998;338(8):520-31.
- Drug facts and comparisons. St Louis, Missouri; 2000
- Drugs in 2001. A number of ruses unveiled. Prescrire International 2002; 11 (58): 58-60.
- Fénofibrate. La Revue Prescrire 2001; 222: 746-7.
- Leonetti G. Clinical positioning of indapamide sustained release 1.5mg in management protocols for hypertension. Drugs 2000;59 Suppl 2:27-38.
- 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):32-7.
- Emeriau JP, Knauf H, Pujadas JO, Calvo-Gomez 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):343-50.
- Chaplin S. Prescribing modified-release preparations. Prescriber 2001; 12(17).
- Davies NM. Sustained Release and Enteric Coated NSAIDs: Are They Really GI Safe? J Pharm Pharmacol Sci 1999; 2 (1):5-14.
- Derry S, Loke YK. Risk of gastrointestinal haemorrhage with long term use of aspirin: meta-analysis. BMJ 2000;321(7270):1183-7.
- FJ de Abajo, LA García Rodríguez. Risk of upper gastrointestinal bleeding and perforation associated with low-dose aspirin as plain and enteric-coated formulations. BMC Clinical Pharmacology 2001 1:1.
- More on NSAID adverse effects. Bandolier 2000; 79:6-8.
- Rational use of NSAIDs for musculoskeletal disorders. DTB 1994; 32(12):91-5.
- Sastre Gervás I. Benzodiazepinas en trastornos de ansiedad e insomnio. Bol Inf Ter Astur 1999; 1(1).
- Goudas L, Carr DB, Bloch R, et al. Management of cancer pain. Evidence Report/Technology Assessment No. 35 (Prepared by the New England Medical Center Evidence-based Practice Center under Contract No 290-97-0019). AHRQ Publication No. 02-E002. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality, October 2001.
- Warfield CA. Controlled-release morphine tablets in patients with chronic cancer pain: a narrative review of controlled clinical trials. Cancer 1998;82(12):2299-306.
- 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 Continus tablets in cancer patients with severe pain. Palliat Med 1997;11(6):475-82.
- Prozac semanal 90 mg cápsulas. Ficha técnica autorizada de la especialidad.
- Fluoxetina semanal. The Medical Letter on Drugs and Therapeutics 2001; vol XXIII (10): 39.
- AHFS Drug Information. American Society of Health-System Pharmacists. Bethesda; 1999.
- British Medical Association and the Royal Pharmaceutical Society of Great Britain. British National Formulary 40 ed. London: BMJ Books; 2000.