

¿Por qué un medicamento veterinario de acción prolongada?

José J. Aramayona

Facultad de Veterinaria de la Universidad de Zaragoza

La administración de un fármaco a dosis única o con intervalos de tiempo de varios días se ha convertido en un gran objetivo comercial para las empresas farmacéuticas con intereses en el sector ganadero, ya que minimizan el número de manipulaciones que impone la duración del tratamiento.

¿Qué tal un pequeño experimento de farmacología para comenzar? ¿Me permiten que les lleve al laboratorio de prácticas durante unos minutos? adelante entonces.

Se carga en una jeringa una cierta dosis d de un hipotético fármaco f y se inyecta en un paciente por una vía cualquiera con la única condición de que no sea intravascular, ni en bolus ni en infusión intravenosa. Inmediatamente después de la inyección se toman muestras de sangre y se analiza por un método adecuado la concentración que el fármaco ha alcanzado en sangre en cada muestra, es decir, en función del tiempo transcurrido tras la administración. Es evidente que, por la simpleza del experimento, la mayor parte de nosotros no necesitaríamos calzarnos la bata blanca ni realizar los sesudos cálculos propios de los experimentos de farmacocinética para deducir que la evolución de la concentración de fármaco en la sangre de este paciente seguiría estrictamente la silueta que se muestra en la figura 1.

Cinética de un Fármaco

Para dibujar esta curva hemos tenido que ser capaces de deducir que la concentración de f comienza a crecer a partir de un nivel cero al inicio del experimento, alcanzando un valor máximo en un determinado instante y decayendo posteriormente hasta volver a hacerse cero.



Tampoco es complicado deducir que la forma de esta curva debería ser independiente de la vía extravascular utilizada, ya sea intramuscular, oral, una pomada de uso tópico o cualquier otra. La forma de la curva viene regida por dos procesos contrapuestos y simultáneos.

Constante de Absorción

El primero de estos procesos es la fuerza que impulsa al fármaco hacia la sangre del paciente desde el punto donde lo hemos depositado sea el estómago o la conjuntiva ocular. A esta fuerza impulsora se le conoce como capacidad de absorción por parte del organismo, o hablando de forma más técnica constante de absorción, y es fundamentalmente dependiente de la concentración del fármaco inyectado y de la “permeabilidad” del tejido donde se inyecte.

Resumiendo, un fármaco se absorbe a una velocidad que depende de la concentración alcanzada en el punto de administración, bien entendido que quien marca la máxima capacidad de absorción es el propio tejido, su naturaleza más o menos grasa, su vascularización, su temperatura y una infinidad de otros pequeños factores.

Tiempo de Vida Media

La segunda parte de la curva obtenida en nuestro experimento teórico es aún más obvia, ya que supone que existen una serie de mecanismos propios del animal en el que hayamos realizado el experimento, que provocan la eliminación del fármaco. Estos mecanismos son el fruto de cientos de miles de años de evolución darwiniana en los que los animales han buscado la forma de deshacerse de las moléculas xenobióticas, es decir, las ajenas a su fisiología. De esta manera han evitado morir intoxicados por los miles de moléculas que acompañan a los productos alimenticios y que, sin embargo, no tienen una función nutritiva, sino que se comportan como tóxicos. Por desgracia, son estos mismos mecanismos los que usan nuestros pacientes para deshacerse de los fármacos que les administramos con la mejor de las voluntades terapéuticas. Y digo por desgracia porque consiguen llevarlo a cabo con una endiablada habilidad.

De hecho, la gran mayoría de los fármacos “comunes” no consiguen permanecer en sangre una vez absorbidos más allá de unas pocas horas. Esta capacidad de ser excretados se mide en farmacocinética con el parámetro tiempo de vida media, es decir, el tiempo que debe transcurrir para que la concentración del fármaco en sangre se reduzca a la mitad. Pues bien, la gran mayoría de los fármacos tienen tiempos de vida media próximos a las 2 horas.

La consecuencia es evidente: la mayor parte de los fármacos deben ser administrados cada pocas horas si queremos mantener una concentración terapéutica en nuestro hipotético paciente y este razonamiento, por desgracia, es relativamente independiente de la vía de administración utilizada. Uso el término “relativamente” porque la vía de administración más rápida o más lenta permite ajustar en parte la posología. Por ejemplo, un fármaco que debe ser administrado cada 8 horas por vía intramuscular puede fácilmente ser administrado cada 12 o 24 horas cuando se usa la vía oral.

Modulación de la Cinética

Ahora que conocemos el perfil cinético del fármaco f ya sabemos tratar a nuestro paciente con el fármaco f , es decir, podremos extender una receta que diga algo así: adminístrense x mg del fármaco f por vía y cada 8 horas unos 4 tiempos de vida media, tiempo más, tiempo menos durante los días que consideremos adecuado. Es decir, dosis discretas administradas repetidamente para cubrir un intervalo de tiempo acorde a las necesidades terapéuticas.

Y aquí comienzan los verdaderos problemas. La curva subirá y bajará y volverá a subir y bajar con cada nueva dosis creando un perfil de concentración en sangre como el mostrado en el trazado en verde de la figura 2. Este tipo de trazado hace que posiblemente la concentración de fármaco sólo esté incluida en la ventana terapéutica la diferencia entre la concentración mínima eficaz y la máxima que provoca efectos indeseables durante algunos intervalos de tiempo. Por otra parte, es indudable que una pauta de dosificación múltiple conlleva otra serie de problemas como el coste de manejar muchas veces a los pacientes o el estrés que se les provoca al manipularlos repetidamente. Por ello, un trazado como el que se representa en morado en la figura 2 parece ser a todas luces más eficiente. En esta curva podemos observar que pedimos al fármaco que mantenga su concentración en sangre de forma mucho más estable minimizando las oscilaciones de subida y bajada. Menos oscilaciones de concentración deberían traducirse en una mayor eficacia por unidad de dosis administrada. Al mismo tiempo, podríamos minimizar el número de manipulaciones que impone la duración del tratamiento.

¿Es una utopía farmacológica o tenemos posibilidad de desarrollar medicamentos que consigan este perfil cinético más acorde a estas premisas teóricas?

La primera forma que posiblemente nos venga a todos a la cabeza para conseguir este objetivo sería desarrollar moléculas de estructura química similar a nuestro teórico fármaco f (f_1 , f_2 , ...) pero que fuesen menos reconocibles por los sistemas fisiológicos encargados de hacerlo desaparecer.

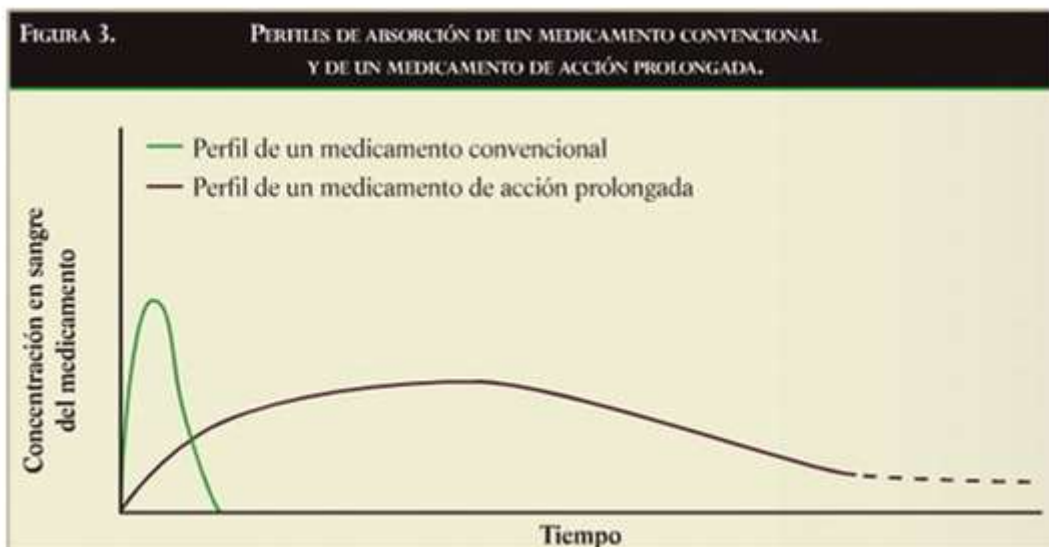
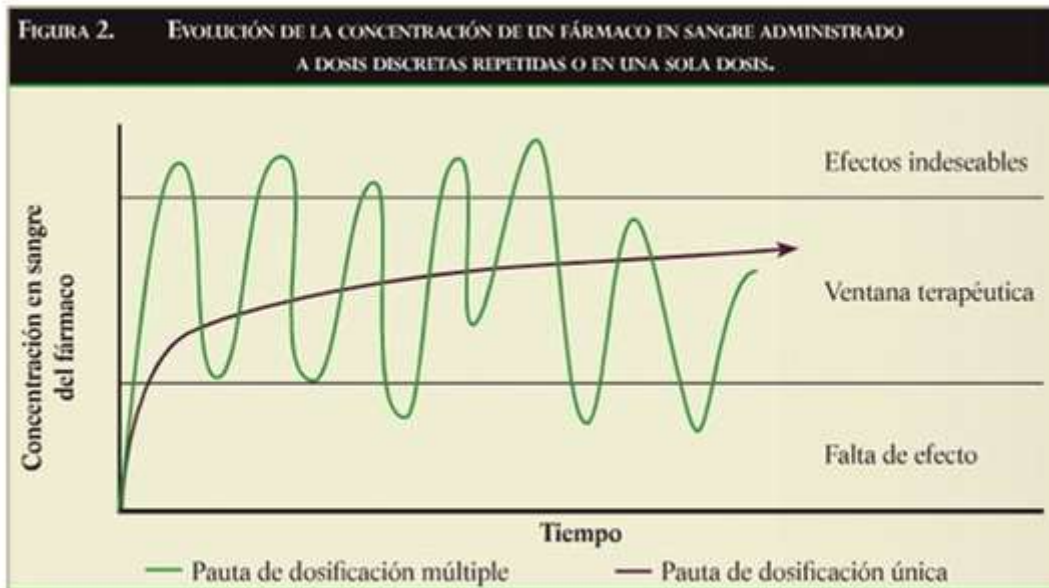




Obviamente, este enfoque es muy valioso pero presenta la gran desventaja del coste económico que supone el desarrollo de nuevos fármacos, sin olvidar el reto científico. De hecho, todos sabemos que cada año sólo aparecen unas pocas moléculas nuevas o hermanas de sustancias ya conocidas, que reclaman una mejora en su farmacocinética y, en consecuencia, un perfil terapéutico más ajustado a los requisitos de un tipo de explotación ganadera concreto o un tipo de patología específica. El segundo gran enfoque consiste en conseguir mejorar la cinética de un fármaco preexistente con el desarrollo de nuevas formas galénicas sin necesidad de generar nuevas moléculas en el laboratorio. se trata por tanto de seguir utilizando el fármaco f, pero esta vez formando parte de un medicamento que module su cinética, de forma que se consiga el objetivo terapéutico deseado con el menor número de dosis y la menor oscilación de la concentración posibles.

Formas Galénicas de Acción Prolongada

Las formas galénicas de acción prolongada son medicamentos que, en la mayor parte de los casos, consiguen una liberación sostenida de fármaco. En estos medicamentos la parte de la curva correspondiente a la absorción (figura 1) se ve modificada, suavizando el pico máximo de concentración alcanzada y consiguiéndose éste a tiempos mucho más prolongados que con cualquier otro tipo de medicamento de los que denominamos tradicionales o convencionales (figura 3). De esta forma, aparecen toda una gama de preparados de acción prolongada de gran interés en el campo de la medicina veterinaria y más aún en el terreno de las grandes explotaciones agropecuarias en los que es necesario tratar un gran número de animales minimizando el coste del tratamiento y el número de manipulaciones necesarias para llevar a buen término un tratamiento.



En estas situaciones, la administración de un fármaco a dosis única o con intervalos de tiempo de varios días se ha convertido en un gran objetivo comercial para las empresas farmacéuticas con intereses en el sector ganadero.

Estas formas galénicas son diseñadas con frecuencia para ser inyectadas por vía intramuscular o subcutánea dependiendo de la especie diana. Por ejemplo, en las especies de producción cárnica se prefiere el uso de la vía subcutánea a la intramuscular para minimizar las pérdidas comerciales debidas a reacciones indeseables en el punto de administración y a la aparición de residuos del fármaco en el músculo. De hecho, uno de los mayores desafíos a los que se enfrentan este tipo de preparados es conseguir aportar la suficiente cantidad de fármaco por unidad de tiempo hacia la sangre del paciente desde el punto de administración sin que ello conlleve tener que prolongar el periodo de retirada.

Las estrategias para conseguir una absorción lenta son muy variadas pero la mayor parte se basan en un mismo concepto: minimizar la absorción del fármaco a base de incluir excipientes que implican la formación de un depósito físico en el punto de inyección a partir del cual ese fármaco se absorbe de forma extremadamente lenta durante un periodo de días o incluso semanas.

FORMULACIONES PARENTERALES DE ACCIÓN PROLONGADA		
Líquidos	Con base acuosa	<ul style="list-style-type: none"> ● Soluciones. ● Suspensiones. ● Geles. ● Emulsiones de aceite en agua. ● Microemulsiones. ● Liposomas y nanopartículas.
	Con base oleosa	<ul style="list-style-type: none"> ● Soluciones. ● Suspensiones. ● Emulsiones de agua en aceite.
Sólidos	<ul style="list-style-type: none"> ● Implantes subcutáneos. ● Dispositivos intravaginales. ● Implantes de formación in situ (líquido a sólido) 	

De esta forma aparecen toda una gama de medicamentos de acción prolongada (cuadro) formulados como soluciones acuosas u oleosas de absorción lenta o prolongada entre los que caben destacar las suspensiones de cristales de mayor o menor tamaño en función de la absorción deseada (más lenta cuanto más grande es el cristal), las emulsiones de aceite en agua o agua en aceite, los geles, o los modernos preparados a base de liposomas o nanopartículas que aún no han llegado al mercado farmacéutico veterinario pero que, probablemente, no tarden mucho tiempo en aparecer.



No obstante no todo son ventajas a la hora de elegir un medicamento de acción prolongada sobre otro que contiene el mismo fármaco pero formulado de forma convencional. entre las principales desventajas encontramos la aparición mucho más frecuente de reacciones inflamatorias agudas y crónicas en el punto de inyección, la formación de tejido de granulación, reacciones de cuerpo extraño con formación de fibrosis, dolor de moderado a intenso, desarrollo de cojeras, etc. la decisión de prescribir uno u otro tipo escapa al propósito de este artículo y se basa en criterios médicos, comerciales y económicos por lo que debe ser considerado en función del objetivo terapéutico que se marque en cada caso concreto.

FUENTE: http://albeitar.portalveterinaria.com/noticia.asp?ref=9177&cadena=medicamento_veterinario_acci%3n_prolongada&como=1