



Parte 1

Posibilidades farmacoterapéuticas del medicamento individualizado en veterinaria

1. Introducción

El Real Decreto Legislativo 1/2015, de 24 de julio, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley de Garantías y Uso Racional de los Medicamentos y Productos Sanitarios, en su artículo 8 establece que, entre otros, las fórmulas magistrales (también denominada actualmente medicamentos individualizados) están legalmente reconocidos y los define como aquellos destinados a un paciente individualizado preparado por un farmacéutico o bajo su dirección en base a una prescripción médica. Este tipo de preparados no se limita solo a humanos, sino que también está dirigido a los animales¹.

Actualmente existe un limitado número de medicamentos específicos para animales que no siempre cubren las necesidades de esa población. Cuando se desea tratar a un animal de forma satisfactoria y no se dispone del medicamento industrial adecuado, el veterinario se ve en la necesidad de recurrir a la prescripción de un medicamento individualizado que se adapte a los requerimientos particulares de los animales.

Estos medicamentos deben atender a las necesidades concretas del animal, sus características fisiológicas y anatómicas mediante adaptaciones en el sabor, olor, dosis, forma farmacéutica y duración del tratamiento.

La formulación va a permitir a los profesionales veterinarios diseñar un medicamento y un protocolo terapéutico individualizado para un animal, atendiendo a sus necesidades farmacoterapéuticas específicas y siempre en estrecha colaboración con el farmacéutico.

2. Antecedentes

El grupo de trabajo de formulación magistral del Consejo General de Colegios de Farmacéuticos de España, presentó en el año 2010 un documento marco titulado "La formulación magistral en España: una opción de futuro"², en el cual se recoge el interés actual de la formulación y precisa claramente que en ningún momento entra en conflicto con la industria; muy al contrario, complementa su función y su misión:

a) Cubrir lagunas terapéuticas:

- Formas farmacéuticas no comercializadas.
- Dosificaciones distintas a las comercializadas a partir de materia prima o del producto ya comercializado por la industria.
- Enfermedades raras/medicamentos huérfanos.
- Medicamentos homeopáticos no fabricados por la industria.
- Medicamentos veterinarios no fabricados por la industria.

b) Solucionar situaciones de desabastecimiento puntual o retirada definitiva de medicamentos fabricados industrialmente.



c) Facilitar la administración al paciente:

- Modificación de las características organolépticas del producto ya industrializado (color, sabor, olor, textura, particularidades de la especie, otros) especialmente importantes en veterinaria.
- Administración de preparados con escaso tiempo de estabilidad.
- Administración de varios principios activos o productos ya comercializados en una única forma farmacéutica lo que minimiza el manejo y stress en el paciente.
- Optimización de la cantidad de medicamento respecto a la duración de tratamiento o tipo de enfermedad.

d) Estimación o sustitución de excipientes:

- Alergias.
- Intolerancias.
- Interacciones medicamentosas.
- Otras situaciones.

e) Adaptar el tratamiento a las peculiaridades del paciente:

- Dosis
- Forma farmacéutica
- Posología

f) Reducción del riesgo de reacciones adversas

g) Situaciones especiales

Pacientes hospitalarios: No olvidemos que la nutrición enteral, reconstitución de citostáticos o la elaboración de radiofármacos entre otros, no dejan de ser formulaciones especiales elaboradas por el farmacéutico hospitalario y que puede trasladarse a los pacientes animales bajo hospitalización veterinaria a través del farmacéutico comunitario.

3. Aplicaciones terapéuticas de la formulación veterinaria. ¿Por qué es necesaria la formulación individualizada?

En veterinaria, el medicamento industrial cubre las necesidades farmacoterapéuticas de un enorme espectro de patologías, pero siempre existen situaciones excepcionales donde el medicamento individualizado será necesario.

Del citado documento macro se extrae que la formulación va a permitir al veterinario el diseño de un medicamento y un protocolo terapéutico individualizado para un animal en concreto, atendiendo a sus necesidades farmacoterapéuticas específicas y siempre en estrecha colaboración con el farmacéutico, experto en el medicamento e idóneo para efectuar las operaciones tecnológicas que conlleven elaboración o manipulación de la especialidad.



a) Múltiples situaciones relacionadas con el medicamento industrial (pudiendo partir, en la mayor parte de las ocasiones, de la propia especialidad comercializada por la industria del medicamento veterinario):

- Ajustar la dosificación del medicamento industrializado por parte del farmacéutico a partir del medicamento industrial.
- Cambio de excipiente / conservante del medicamento industrializado por parte del farmacéutico.
- Otra vía de administración no producida por la industria en función del paciente.
- Asociación de principios activos.
- Medicamento fabricado por la industria y dejado de fabricar.
- Patología sin interés comercial por su reducida incidencia y prevalencia.
- Medicamento con estabilidad corta. Por ejemplo: colirios.
- Tratamientos novedosos no comercializados.
- Formas farmacéuticas novedosas no fabricadas por la industria. Por ejemplo: formas de administración transdérmica.

b) Razones específicas del animal, cuando sea necesario:

- Individualizar dosis.
- Individualizar sabor.
- Individualizar olor.
- Individualizar forma farmacéutica.

4. Aspectos fundamentales de la normativa vigente en formulación veterinaria

Es importante tener siempre en cuenta la legislación que regula el recurso terapéutico de la formulación en veterinaria. Los aspectos importantes, están recopilados en este apartado.

4.1. La Ley 29/2006, de 26 de julio, de Garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios (Que sustituye a la Directiva 2004/28/CE Parlamento Europeo y Consejo 31 marzo 2004 CÓDIGO COMUNITARIO SOBRE MEDICAMENTOS VETERINARIOS) es la que establece la normativa básica en materia de medicamentos de uso humano y veterinario³.

Los artículos que es conveniente recordar son los siguientes:

Artículo 8: DEFINICIONES

DEFINICIÓN DEL MEDICAMENTO DE USO VETERINARIO:

“Toda sustancia o combinación de sustancias que se presente como poseedora de propiedades curativas o preventivas con respecto a las enfermedades animales o que pueda administrarse al animal con el fin de restablecer, corregir o modificar sus funciones fisiológicas ejerciendo una acción farma-



También se considerarán medicamentos veterinarios las premezclas para piensos medicamentosos elaboradas para ser incorporadas a un pienso”.

Artículo 37: PRESCRIPCIÓN DE MEDICAMENTOS VETERINARIOS

1. Al objeto de proteger la salud humana y la sanidad animal, se exigirá prescripción veterinaria para dispensar al público los siguientes medicamentos veterinarios: e) Los medicamentos utilizados en los supuestos de prescripción excepcional por vacío terapéutico, incluidos los preparados oficinales, fórmulas magistrales y autovacunas. 5. La receta veterinaria será válida en el territorio nacional y se editará en la lengua oficial del Estado y las respectivas lenguas cooficiales en las Comunidades Autónomas.

Artículo 38: DISTRIBUCIÓN Y DISPENSACIÓN DE MEDICAMENTOS VETERINARIOS

a) Las oficinas de farmacia legalmente establecidas, que además serán las únicas autorizadas para la elaboración de fórmulas magistrales y preparados oficinales.

Artículo 41: SISTEMA ESPAÑOL DE FARMACOVIGILANCIA DE MEDICAMENTOS VETERINARIOS Los profesionales sanitarios tienen el deber de comunicar las sospechas de reacciones adversas y que puedan haber sido causadas por medicamentos veterinarios.

Artículo 42: REQUISITOS DE LAS FÓRMULAS MAGISTRALES

1. Las fórmulas magistrales serán preparadas con sustancias de acción e indicación reconocidas legalmente en España, de acuerdo con el artículo 44.1. de esta Ley y según las directrices del Formulario Nacional.

2. Las fórmulas magistrales se elaborarán en las oficinas de farmacia y servicios farmacéuticos legalmente establecidos que dispongan de los medios necesarios para su preparación de acuerdo con las exigencias establecidas en el Formulario Nacional.

3. En la preparación de FM se observarán las Normas de Correcta Elaboración y Control de Calidad (NCECC) de FM y PO.

4. Las FM destinadas a animales estarán prescritas por un veterinario y se destinarán a un animal individualizado o a un reducido número de animales de una explotación concreta que se encuentren bajo el cuidado directo de dicho facultativo. Se prepararán por un farmacéutico, o bajo su dirección, en su oficina de farmacia.

5. Las fórmulas magistrales irán acompañadas del nombre del farmacéutico que las prepare y de la información suficiente que garantice su correcta identificación



3.2. RD 109/95 de 27 de enero, que REGULA LOS MEDICAMENTOS VETERINARIOS.

Incorporación en España a la Comunidad Europea: MODIFICACIONES ⁴

Parte de este RD ha sido derogado por RD 1246/2008 y 1132/2010:

Art. 8. DEFINICIONES

10. Definición de la fórmula magistral destinada a los animales: "La prescrita por un veterinario y destinada a un animal individualizado o a un reducido número de animales de una explotación concreta, bajo el cuidado directo de dicho facultativo, y preparado por un farmacéutico, o bajo su dirección en su oficina de farmacia".

Art. 38. REQUISITOS DE LAS FM DESTINADAS A ANIMALES

1. Prescripción veterinaria/elaboradas en OF
2. Preparadas con acción e indicación reconocidas legalmente en España y sólo en las OF autorizadas.
3. Etiquetado
4. Libro registro recetario

Art. 40. ETIQUETADO

1. Datos de la farmacia: nombre, dirección, teléfono, fax, email
2. Nº libro recetario, Nº lote, fecha elaboración, identificación animal, explotación de destino
3. Fecha de caducidad, condiciones, conservación, precauciones de eliminación
4. Composición, dosis, volumen, peso
5. Principios activos en DCI
6. Excipientes
7. Indicar que es un "Medicamento Veterinario"

Art 81. PRESCRIPCIONES EXCEPCIONALES POR VACÍO TERAPÉUTICO EN ANIMALES NO PRODUCTORES DE ALIMENTOS.

1. Cuando no existan medicamentos veterinarios autorizados para una enfermedad, en una especie animal no productora de alimentos, incluidas las domésticas, el veterinario podrá, de forma excepcional y bajo su responsabilidad personal directa, en particular para evitar sufrimientos inaceptables, tratar al animal o animales afectados con:

a) Un medicamento veterinario con similar efecto terapéutico al deseado, autorizado para su uso en otra especie o para tratar otra enfermedad en la misma especie, por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, o por la Comisión Europea de conformidad con el Reglamento (CE) n.º 726/2004, del Parlamento Europeo y del Consejo, de 31 de marzo de 2004, por el que se establecen procedimientos comunitarios para la autorización y control de los medicamentos de uso humano y veterinario y por el que se crea la Agencia Europea de Medicamentos e incorporado de oficio en este último caso el Registro de Medicamentos.

b) Si el medicamento considerado en la letra anterior no está disponible:

1º Un medicamento de uso humano autorizado por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios o autorizado por la Comisión Europea de conformidad con el Reglamento (CE) n.º 726/2004, del Parlamento Europeo y del Consejo, de 31 de marzo de 2004, e incorporado de oficio en este último caso al Registro de Medicamentos.



2º O un medicamento veterinario, con similar efecto terapéutico, autorizado en otro Estado miembro de conformidad con la normativa comunitaria europea para su uso en la misma especie o en otras especies para la enfermedad de que se trate u otra enfermedad. En este caso, el veterinario prescriptor del medicamento comunicará, con la antelación suficiente, su intención de administrar el medicamento de que se trate, a la autoridad competente de la comunidad autónoma, la cual podrá prohibir dicho uso por motivos de sanidad animal o de salud pública en el plazo máximo de cinco días.

C) A falta de los medicamentos a que se refieren las letras anteriores, y dentro de los límites del presente real decreto y demás normativa española en la materia, el veterinario podrá prescribir fórmulas magistrales, preparados oficinales o autovacunas de uso veterinario.

4.3. CONSECUENCIAS RD 1246/2008, 18 julio

Conlleva la “revalidación” de los medicamentos veterinarios. “Se establecen las causas de suspensión y revocación de los medicamentos veterinarios autorizados (riesgo para la salud pública, sanidad animal o para el medioambiente) y el procedimiento a seguir. Asimismo, se establecen las causas de retirada del mercado de un medicamento veterinario”.

Desde 2008 los requerimientos de registro de los medicamentos de uso veterinario cambiaron radicalmente:

- Cambio en la parte de calidad del dossier: desarrollo de calidad nueva con métodos analíticos adaptados a la farmacopea.
- Eliminación de asociaciones (muy frecuentes en terapias antibióticas veterinarias).
- Realización de estudios de estabilidad completos (estudios a 3 años) y realización de lotes piloto.
- Actualización del impacto del producto sobre la cadena alimentaria y el medioambiente, realizando estudios que justifiquen que el producto una vez aplicado en animales de consumo.

Y por último quedaba la parte 5, el tema de la eficacia y el balance riesgo/beneficio. Se tenían que contratar CROs (centro de estudio de eficacia) donde se demostrara la eficacia del medicamento en ensayos “in vivo”. (Granjas con animales, especies de destino del medicamento, provocarles la enfermedad, tratarlas, evaluar la eficacia del medicamento y sacrificarlos y, por tanto, el coste de esto es muy alto.

Con este escenario las empresas que tenían medicamentos de baja rentabilidad los han dado de baja directamente, otras no han podido cumplir estos requerimientos ya que desarrollar los métodos analíticos, y los ensayos en “vivo” presentan dificultades técnicas que no se pueden soportar con el volumen de negocio de las mismas.

Por todo lo anterior la formulación de medicamentos individualizados puede ser una muy buena opción terapéutica.



cológica, inmunológica o metabólica o de establecer un diagnóstico veterinario. .

5. Factores que condicionan la prescripción de medicamentos

Atender a las características individuales del paciente resulta determinante para conseguir que la terapia propuesta tenga el efecto deseado ya que existe una enorme variabilidad anatómica y fisiológica dentro de cada especie animal e incluso en animales de la misma raza⁵. Esta singularidad influye en la biodisponibilidad y por este motivo adquiere especial importancia individualizar la dosis, la forma farmacéutica y la vía de administración⁶.

5.1. Factores fisiológicos que modifican la acción de los fármacos.

Las dianas farmacológicas sobre las que actúan los fármacos utilizados en medicina veterinaria son las mismas que en los humanos y por tanto no hay grandes diferencias en los mecanismos de acción.

Por otra parte, en la mayoría de las especies, las diferencias en el número y localización de los receptores o dianas farmacológicas y las distintas concentraciones del fármaco alcanzadas en los lugares de acción como consecuencia de las variaciones farmacocinéticas (absorción, metabolismo, distribución y excreción del medicamento), van a producir respuestas farmacológicas muy variables.

Así, la intensidad y la duración de los efectos producidos por un fármaco pueden cambiar ampliamente y por tanto el efecto terapéutico obtenido no sea el esperado.

Para equilibrar las diferencias en la intensidad de la respuesta farmacológica en cada especie, la prescripción y dispensación de medicamentos en veterinaria requiere tener en cuenta múltiples variables y evitar en lo posible extrapolación entre especies.

El veterinario debe conocer a fondo la farmacología de los medicamentos y estar dotado de herramientas terapéuticas que permitan individualizar los tratamientos para que estos sean eficaces y seguros. Por este motivo, en la práctica clínica, para realizar una dosificación adecuada, la prescripción de un medicamento tiene que atender al peso (mg/kg), la vía de administración y la frecuencia como se ejemplifica en la Tabla I⁵.

Fármaco - Vía de Administración	Especie	Dosis
Aspirina (oral)	Perro	10 mg/kg. cada 8 horas
	Gato	10 mg/kg. cada 24 horas
Cloranfenicol, Palmitato (oral)	Perro	25 mg/kg. cada 8 horas
	Gato	25 mg/kg. cada 12 horas
Morfina, Sulfato (I.M. dosis única)	Perro	1 mg/kg.
	Gato	0,1 mg/kg.
Xilacina, Clorhidrato (I.M. dosis única)	Perro	2 mg/kg.
	Gato	2 mg/kg.
	Caballo	1,1 mg/kg.
	Rumiante	0,2 mg/kg.
Succinilcolina Cloruro (I.V. dosis única)	Perro	0,3 mg/kg.
	Gato	1 mg/kg.
	Caballo	0,1 mg/kg.
	Rumiante	0,02 mg/kg.



Tabla I dosificación en diferentes especies.

Otra muestra de la complejidad que tiene establecer un régimen terapéutico concreto se obtiene del estudio de los perfiles farmacocinéticos de los AINES en diferentes especies^{7,8}. La mayoría de los AINE tiene alta unión a proteínas y bajos volúmenes de distribución, pero las diferencias más importantes entre las especies se encuentran en el aclaramiento y la semivida de eliminación.

Por ejemplo, la fenilbutazona tiene una semivida de eliminación de 96 horas en el hombre, 60 horas en vacuno, 18 horas en ovejas, 16 horas en cabras, 13 horas en camellos, 5 horas en caballos y perros, 3 horas en ratas y 2 horas en burros.

El AAS (ácido acetil salicílico) en todas las especies, es desacetilado rápidamente a salicilato, pero su semivida de eliminación oscila entre 22-45 horas en gatos, 8,6 horas en perros, 3 horas en el hombre, 1 hora en caballo y media hora en la vaca. El gato es el que la eliminación del salicilato es de orden cero, la semivida aumenta con la dosis, como consecuencia de la saturación de la eliminación, razón por la cual este medicamento debe ser administrado con precaución⁹.

5.2. Vías de administración de medicamentos

Para que un medicamento ejerza su acción y su efecto terapéutico en el organismo es necesario escoger correctamente la vía de administración, pues determinará la correcta absorción del fármaco y la actividad terapéutica deseada¹⁰. En la tabla II se recogen algunas de las vías de administración de medicamentos utilizadas en medicina veterinaria y describiremos cuáles son sus principales particularidades.

Vía oral:

Presenta una serie de ventajas como la seguridad, puesto que la absorción suele ser lenta y no se alcanzan niveles sanguíneos altos, es una vía indolora y en muchos casos la que permite una aplicación más simple. En esta vía de administración en donde el medicamento se pone en contacto con alguna porción del aparato digestivo, para lograr tanto un efecto local como sistémico. Pero antes de entrar en la circulación general, debe pasar 3 fases.

Una primera fase de liberación a partir de la forma de administración. Un proceso de disolución en el tracto gastrointestinal (GI) y por último el transporte a través de la mucosa GI y paso a través del hígado. Cada una de estas fases puede disminuir la cantidad de fármaco que alcanza la circulación general y encontraremos grandes diferencias de comportamiento dependiendo de la especie ya que la superficie gástrica e intestinal pueden ser muy diferentes.

Ejemplo de ello son las considerables diferencias anatómicas de la fisiología digestiva entre carnívoros y herbívoros, y, de estos últimos, entre equinos y rumiantes, y que hace impreciso extrapolar la información sobre la absorción de los medicamentos administrados por vía oral entre especies¹¹.

La elección de la forma farmacéutica y la propia naturaleza del fármaco también tendrán implicación en la biodisponibilidad¹². Respecto de esto, la experiencia en diseño y desarrollo galénico del farmacéutico formulista en colaboración con el veterinario, permitirán diseñar la mejor terapia en cada caso.

Algunas de las formas farmacéuticas que permiten individualizar el tratamiento son los polvos medicamentosos, comprimidos, cápsulas, bolos, soluciones, suspensiones, emulsiones, jarabes y extractos.

Vía rectal:

Se caracteriza porque evita el efecto del primer paso hepático pero su farmacocinética es errática, la absorción del



fármaco puede ser incompleta y la manipulación que requiere el paciente para la administración es mayor. Puede ser la vía de elección en pacientes inconscientes, con náusea o vómito.

Vía tópica:

Generalmente se restringe a tratamientos locales. También puede haber absorción percutánea y en gran medida dependerá de la formulación, ya que en primer lugar el fármaco se debe disolver y liberarse del vehículo después de penetrar a través de la capa de queratina (stratum corneum) y de las células de la epidermis.

El uso de excipientes oleosos, rubefacientes (aumentan la irrigación sanguínea) o escarificantes pueden favorecer la absorción¹³.

Esta vía en mucosas permite aplicar el medicamento directamente en la zona afectada. Los fármacos administrados a nivel ótico u oftálmico por ejemplo, persiguen una acción local y suelen ser gotas o pomadas. En aplicación vaginal puede recurrirse a óvulos o pomadas. La aplicación intramamaria, es muy utilizada en caso de infecciones de estas glándulas y se necesitan jeringas como dispositivo de administración.

Vía parenteral:

El medicamento es aplicado por inyección o por inhalación evitando que el fármaco atraviese el tracto gastrointestinal. Se trata de la forma más rápida de introducir un medicamento en la circulación, lo que garantiza una acción inmediata.

Mediante esta vía, se evitan los retrasos y variaciones en la respuesta farmacológica como ocurren en la administración enteral. Las principales desventajas son que el paciente debe ser inyectado, provocando gran ansiedad. Además, las reacciones tóxicas a los fármacos pueden ser instantáneas y graves.

Autores:
Rubén Quiñoy
Edgar Abarca