



BOLETÍN DE INFORMACIÓN
FARMACOTERAPÉUTICA
DE NAVARRA

Volumen 1, nº 3 (junio 1993)

[Búsquedas](#)[Sumario](#)[Inicio](#)[e-mail](#)

Sistemas terapéuticos transdérmicos

Fernando Marcotegui Ros - Jefe de Sección - Servicio de Farmacia - Hospital Virgen del Camino

[Introducción](#)[Sistemas terapéuticos. Concepto y necesidad](#)[Sistemas terapéuticos transdérmicos](#)[Conclusiones](#)[Acarbosa](#)[Bibliografía recomendada](#)

INTRODUCCIÓN

Actualmente, teniendo en cuenta la exigencia de practicar o ejercitar un uso racional de los medicamentos, puede entenderse que la forma de mejorar y avanzar en el campo de la terapéutica farmacológica, se concrete, no sólo en el sentido clásico de aportar al arsenal disponible, nuevos fármacos o principios activos con propiedades superiores a las de los ya existentes, sino también, al menos con igual importancia, en el de impulsar y aun garantizar en todo caso, que la utilización clínica de estas sustancias sea lo más eficaz y segura para el paciente.

En esta memoria se presenta, de forma muy sucinta, un informe técnico sobre los sistemas terapéuticos transdérmicos (S.T.T.) como claro ejemplo ilustrativo de lo expresado en el párrafo anterior.

[índice](#) 

SISTEMAS TERAPÉUTICOS. CONCEPTO Y NECESIDAD

Si se exceptúa el caso concreto de la administración por infusión I.V. continua, puede señalarse que las formas farmacéuticas convencionales de dosificación de medicamentos, presentan ciertos inconvenientes o limitaciones, para alcanzar el fin que se persigue de una utilización racional de estas sustancias. La liberación del principio activo, a partir de la forma de administración, se produce generalmente de una manera brusca y rápida, lo que se traduce en el organismo, en una gran fluctuación entre las concentraciones máxima y mínima que se obtienen, tanto en el plasma, como en los diferentes tejidos de la economía. Ello comporta a su vez, un mayor riesgo de toxicidad en algunos momentos, o de pérdida de eficacia en otros, dentro del intervalo de dosificación aplicado.

Por otra parte, puede tratar de subsanarse esta dificultad, bien utilizando fármacos de vida media de eliminación más prolongada, o bien acortando la frecuencia de administración. En el primer caso, teniendo en cuenta que el estado estacionario o

de equilibrio se alcanza siempre, cuando se igualan en el organismo las velocidades de administración y de eliminación del fármaco, se va a producir lógicamente una mayor acumulación de la sustancia, con el perjuicio que ello representa para el paciente, sobre todo en situaciones de tratamientos prolongados. En el segundo, dada la mayor complejidad terapéutica que representa esta forma de proceder, puede comprometerse el cumplimiento de la prescripción por parte del enfermo y por tanto, la propia eficacia del tratamiento que se pretende. La importancia de este último hecho queda claramente reflejada en el trabajo de Caron y Roth (1), en el que se constata una alteración consciente o inconsciente del régimen posológico, por parte del paciente, en el 30-40 % de los casos, existiendo además una relación lineal directa, tanto con la duración del tratamiento, como con el número de principios activos que lo componen o configuran.

Con objeto de superar estos inconvenientes, surgen en la terapéutica lo que hoy en día se conoce con el nombre de Sistemas Terapéuticos o de liberación controlada, que se fundamentan en el principio descrito por Urquhart y cols. (2), de que las propiedades terapéuticas de una sustancia, dependen mucho más del grado y velocidad de su absorción en el organismo, que de la propia dosis administrada. Como concepto de tales sistemas puede referirse el ya clásico de Zaffaroni (3), es decir, **el de una preparación o forma farmacéutica de dosificación, en la que se produce la liberación del fármaco o fármacos que contiene, de una forma continua y preestablecida, durante un período prefijado de tiempo, bien sea sistémicamente, o bien dirigida hacia un órgano-diana específico.** Lo esencial por tanto, radica en el hecho de la liberación controlada, continua a lo largo del tiempo, lo que los diferencia claramente y se hace preciso no confundir, con las formas o sistemas de liberación prolongada o retardada, en los que se consigue prolongar la duración de la acción farmacológica y alargar así la frecuencia de administración, pero sin un control cinético de la liberación, como el expresado para los primeros. Por nuestra parte, incorporaríamos a la definición anterior, la premisa que debe cumplirse siempre, para el correcto funcionamiento farmacocinético del sistema, de que **el factor limitante de la absorción general del fármaco, sea precisamente el de su liberación, a partir del dispositivo terapéutico.**

En síntesis, puede concluirse que tales sistemas aportan como ventaja, frente a las formas convencionales, el hecho de que permiten obtener a lo largo de todo el intervalo de dosificación del medicamento, unos niveles plasmáticos y tisulares sostenidos y terapéuticos, con menores fluctuaciones entre el máximo y el mínimo, lo que conlleva por otra parte, un mejor aprovechamiento y rendimiento de la sustancia utilizada. Por ello, la cantidad de fármaco administrada, en términos absolutos, se reduce significativamente, en comparación con tales formas farmacéuticas convencionales, lo que representa a su vez un menor riesgo de aparición de efectos colaterales no deseables. Además, simplifican notablemente el régimen posológico, con lo que mejoran sensiblemente el cumplimiento de la prescripción por parte del paciente.

índice 

SISTEMAS TERAPÉUTICOS TRANSDÉRMICOS

Dentro del conjunto de los Sistemas Terapéuticos, puede afirmarse que los S.T.T. representan en el momento presente, la máxima actualidad e interés, sobre todo por lo que respecta a la aplicación clínica inmediata de tales sistemas. Ello es debido, entre otras razones, a las ventajas que ofrece la vía transdérmica para la administración de medicamentos.

ABSORCIÓN PERCUTÁNEA. CARACTERÍSTICAS PRINCIPALES

A los fines perseguidos en el trabajo interesa recordar en este apartado las siguientes características, en relación con la absorción sistémica de medicamentos a través de la piel y su formulación en forma de S.T.T.

Para que un principio activo en contacto con aquélla, alcance la circulación sistémica, debe de atravesar las diferentes estructuras que la componen, hasta alcanzar el territorio de la microcirculación dérmica, situado en la frontera entre la epidermis y la dermis, dentro ya de este último tejido, de tal manera que a partir de ahí, el fármaco sea rápidamente arrastrado hacia la circulación general. Así, la primera barrera que condiciona y limita esta penetración, queda representada por el estrato córneo, como conjunto de células queratinizadas, organizado en varias capas, de naturaleza principalmente lipofílica. Superada ésta, se encuentra una segunda barrera, integrada por la agrupación epidermis/dermis, en la que la absorción es mucho más fácil, dado su carácter hidrofílico.

Se sabe por otra parte (4), que el principal mecanismo por el que se produce la penetración del estrato córneo, es el de la simple difusión molecular, vía intracelular, a favor de un gradiente de concentración.

Hay que tener en cuenta también, tal y como se señaló en la sección anterior para los Sistemas Terapéuticos, que para el buen funcionamiento cinético del S.T.T., debe de cumplirse la premisa de que **el factor limitante de la absorción, sea la liberación del medicamento a partir del dispositivo terapéutico, es decir, que este proceso sea en todo caso más lento, que el propio transporte posterior a través de las estructuras de la piel y particularmente del estrato córneo, como barrera de más difícil penetración.**

Todo lo anterior permite establecer las propiedades esenciales que debe reunir un fármaco para poder ser incorporado con eficacia, en un S.T.T. Habrá de tratarse por tanto, de **moléculas lipofílicas de bajo peso molecular (inferior a 1.000 daltons), que por otra parte exhiban una gran potencia farmacológica**, ya que conviene tener presente que la absorción global queda limitada a una pequeña cantidad de producto (generalmente menor a los 10 mg/día), por la reducida superficie de aplicación del dispositivo. Por otra parte, desde un punto de vista farmacocinético, estos Sistemas Terapéuticos se adaptan mejor a **fármacos de vida media de eliminación corta**, con lo que quedarían definidas todas las características que se comentan.

Por último, es preciso resaltar la gran ventaja que ofrece la vía transdérmica para la administración sistémica de medicamentos, en el sentido de que evita o supera el efecto metabólico presistémico, de primer paso por el hígado, tan común para otras vías, especialmente para la oral.

ESTRUCTURA FUNDAMENTAL

En términos generales, un S.T.T., o en lenguaje común, parche cutáneo, queda configurado por los siguientes elementos : **cubierta protectora exterior impermeable, reservorio conteniendo el fármaco, membrana microporosa controladora de la liberación del principio activo**, por su permeabilidad específica y selectiva, **superficie o capa adhesiva** para la fijación del dispositivo a la piel y **película protectora del sistema**, a retirar en el momento de su aplicación al paciente. De todos ellos son esenciales para que se cumpla el programa terapéutico definido en su diseño, el reservorio del medicamento y la membrana controladora de la liberación. Ambos constituyentes garantizan que se satisfaga plenamente el principio farmacocinético fundamental que se exige a todo sistema de esta naturaleza, es decir, **que la velocidad de liberación del fármaco, desde el dispositivo, sea en cualquier caso menor que la de la absorción a través de la piel**, de forma que aquélla se constituya en el factor limitante de la entrada del medicamento en el organismo.

En el caso especial y particular de fármacos muy liposolubles y de pequeño tamaño molecular, como es el de Nitroglicerina, este principio fundamental se cumple siempre, aun sin necesidad de incluir en el dispositivo, ni el reservorio con el medicamento, ni la membrana controladora de la liberación, lo que tal y como se detallará más adelante, puede ser ventajoso para el paciente. Ello es así debido a que en este supuesto, la absorción del fármaco a través del estrato córneo y del resto de estructuras cutáneas, es prácticamente instantánea, de forma que el paso del medicamento a la circulación sistémica depende o se ve limitado exclusivamente, por la superficie de absorción de la referida capa córnea, o lo que es lo mismo, por el tamaño del dispositivo o parche, siendo totalmente independiente de la cantidad de principio activo contenido en éste, o liberada a partir de él. De hecho, algunos sistemas de Nitroglicerina prescinden de tales estructuras e incorporan el medicamento, en forma microemulsionada, directamente en la capa del adhesivo para la piel.

VENTAJAS E INCONVENIENTES

En la tabla I se recogen de forma general las principales ventajas de los S.T.T., sobre todo en comparación con las formas farmacéuticas convencionales, tal y como pueden deducirse de lo expresado en el trabajo de Guy y Hadgraft (5). Como adición a la misma, para el caso particular de los parches de Nitroglicerina sin elemento reservorio, pueden apuntarse como ventajas, dado su menor tamaño físico, la mejor aceptación por parte del enfermo, por razones estéticas o cosméticas, así como su mayor flexibilidad, que hace que planteen menores problemas de adherencia sobre la piel, en situaciones extremas de humedad, temperatura, etc.

TABLA I. PRINCIPALES VENTAJAS DE LOS S.T.T.

- * PERMITEN OBTENER NIVELES PLASMATICOS Y TISULARES SOSTENIDOS, CONSTANTES Y CONTROLADOS.
- * EVITAN LOS EFECTOS METABOLICOS PRESISTEMICOS, DE PRIMER PASO POR EL HIGADO.
- * REDUCEN LA INCIDENCIA DE EFECTOS SECUNDARIOS, AL DISMINUIR LAS DOSIS UTILIZADAS.
- * MEJORAN EL CUMPLIMIENTO TERAPEUTICO POR PARTE DEL PACIENTE.
- * POSIBILITAN LA UTILIZACION RACIONAL DE FARMACOS DE VIDA MEDIA CORTA O INDICE TERAPEUTICO ESTRECHO.
- * PERMITEN LA SUPRESION DEL TRATAMIENTO FACILMENTE, EN LOS CASOS QUE SEA NECESARIO.

Por lo que respecta a sus inconvenientes, conviene referir en primer lugar las reacciones cutáneas de tipo alérgico que estos sistemas pueden ocasionar, por la composición química del adhesivo que contienen. Se ha sugerido asimismo en la bibliografía, la posibilidad de que en la piel se produzca también cierto efecto metabólico presistémico, bien por sistemas enzimáticos no conocidos de la epidermis, o bien por la propia flora microbiana existente en ella, aunque parece ser que este es un hecho muy poco significativo. Finalmente se recuerda que por exigencias del propio S.T.T., sólo un grupo reducido de fármacos, de características muy concretas, permiten ser formulados en ellos, lo que puede limitar su aplicación y utilidad terapéutica.

APLICACIONES EN LA PRACTICA CLINICA

En la tabla II se relacionan los principales fármacos que, incorporados a S.T.T., se encuentran, a nivel universal, ya comercializados, o en fase avanzada de experimentación.

TABLA II. FARMACOS INCORPORADOS A S.T.T.

FARMACO	PERIODO UTILIZACIÓN POR UNIDAD GALÉNICA	INDICACIÓN TERAPÉUTICA
NITROGLICERINA	24 HORAS	ANGINA PECHO (1)
ESCOPOLAMINA	3 DIAS	CINETOSIS
ESTRADIOL	3 DIAS	MENOPAUSIA
NICOTINA	24 HORAS	TABAQUISMO
CLONIDINA	7 DIAS	HIPERTENSION
FENTANILO	3 DIAS	ANALGESIA
TESTOSTERONA	-----	HIPOGONADISMO (2)
PAPAVERINA	-----	ESPASMOLISIS (3)

(1).- existen en el mercado S.T.T. que incluyen o no, reservorio del fármaco y membrana controladora de su liberación.

(2).- en experimentación, por vía transescrotal.

(3).- en fase de investigación.

Desde el punto de vista del uso racional de medicamentos, dada la relativa complejidad tecnológica de estos sistemas, se subraya en este apartado la importancia que tiene el observar escrupulosamente en la práctica clínica, las normas de utilización y aplicación establecidas para cada uno de ellos, por su fabricante, para no alterar el comportamiento cinético previsto y por tanto, la eficacia terapéutica de tales S.T.T.

índice 

CONCLUSIONES

En esta memoria se resalta y pone de manifiesto el avance que representan los S.T.T., en comparación con las formas farmacéuticas convencionales de dosificación, para mejorar el tratamiento farmacológico de los pacientes y contribuir así a garantizar y satisfacer el objetivo que debe exigirse actualmente en este campo, del uso racional de los medicamentos.

índice 

ACARBOSA

Hipoglucemiante que actúa retrasando la absorción digestiva de los glúcidos contenidos en la dieta. Es un tetrasacárido modificado que actúa inhibiendo las alfa-glucosidasas presentes en la superficie interna del intestino delgado, las cuales degradan los glúcidos a monosacáridos (glucosa-fructosa)

Se absorbe poco y es intensamente metabolizada en el intestino eliminándose principalmente por las heces en forma de metabolitos, uno de los cuales, la acarviosina, mantiene una tercera parte de su actividad inhibitoria. La fracción absorbida (como metabolitos) es eliminada rápidamente con una vida media de 2,8 h. fundamentalmente con la orina (35%) y heces (50%).

La indicación aceptada es la diabetes del adulto en la que el tratamiento dietético resulta insuficiente o como coadyuvante al tratamiento con sulfonilureas o insulina.

Los efectos adversos son frecuentes (50-60%) aunque leves y transitorios siendo los de mayor incidencia los trastornos digestivos: flatulencia, distensión abdominal, diarrea, dolor abdominal, estreñimiento, náuseas y vómitos. Su causa es la inhibición de la absorción de hidratos de carbono y como consecuencia el efecto de la fermentación bacteriana.

Ocasionalmente pueden presentar cefalea, mareos, hipoglucemia, somnolencia y erupciones exantemáticas o prurito e incremento de los enzimas hepáticos.

En animales ha sido asociado con un incremento del cáncer renal pero a dosis elevadas.

Es preciso suspender el tratamiento en caso de que el paciente experimente algún episodio de diarrea intensa, cefalea, erupciones cutáneas o prurito generalizado.

Está contraindicado en pacientes alérgicos a acarbosa, mujeres embarazadas y madres lactantes y niños menores de 18 años.

La dosis habitual es 100 mg/8 h. pero dado que la incidencia de efectos adversos es proporcional a la dosis administrada puede ser recomendable comenzar el tratamiento con una dosis de 50 mg/8 h. e ir incrementando progresivamente hasta alcanzar la respuesta terapéutica óptima, no superando nunca la dosis máxima de 600 mg/día.

Su administración debe realizarse con las principales comidas acompañada de abundante agua.

Interacciona con el hierro reduciendo sus niveles y su efecto puede disminuir al administrarlo junto a resinas de intercambio iónico, antiácidos, caolín, pectina, tanato de albúmina y enzimas digestivos.

Como consecuencia de su alta incidencia de efectos secundarios abdominales es preciso tener precaución en pacientes con enfermedades inflamatorias intestinales (Enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa)

La acarbosa ha sido estudiada inicialmente para el control de la hiperglucemia postprandial para pacientes diabéticos, sobre todo diabetes no dependientes de Insulina (tipo II). Por ello el control de su eficacia deberá ser evaluada con glucemias postprandiales y determinaciones de hemoglobina glucosilada no teniendo ningún efecto las determinaciones de glucemia basal.

No ha mostrado ser un sustituto de las sulfonilureas o insulina en el tratamiento de la diabetes sino un fármaco coadyuvante que limita el efecto hiperglucemiante de las comidas y que puede potenciar el efecto hipoglucemiante de otros tratamientos previamente establecidos.

De acuerdo con los estudios realizados no se ha demostrado su total eficacia frente a la obesidad, hiperlipoproteinemias y el síndrome Dumping. No obstante como consecuencia de sus efectos secundarios a nivel gastrointestinal puede reducir la apetencia por la ingestión de alimentos y de esta manera producir una reducción de peso. En relación al síndrome Dumping parece existir una cierta mejoría debido al retraso en la absorción de glucosa.

Antes de su prescripción debe valorarse su seguridad y tolerancia siendo necesario un análisis previo del cumplimiento dietético y/o farmacológico del paciente con Diabetes Mellitus.

COSTE TRATAMIENTO/DIA (DDD)		
Acarbosa	300 mg	108 pts.

ESPECIALIDADES FARMACÉUTICAS CON ACARBOSA

N. REGISTRADO	PRESENTACIÓN	PRECIO
GLUCOBAY	100 mg 100 comp	3.607
GLUCOBAY	100 mg 30 comp.	1.209
GLUCOBAY	50 mg 100 comp.	2.712
GLUCOBAY	50 mg 30 comp.	885
GLUMIDA	100 mg 100 comp.	3.610
GLUMIDA	100 mg 30 comp.	1.212
GLUMIDA	50 mg 100 comp.	2.715
GLUMIDA	50 mg 30 comp.	888
Aportación reducida.		

[Subir](#)[Búsquedas](#)[Sumario](#)[Inicio](#)[e-mail](#)