



SISTEMAS TERAPÉUTICOS TRANSDÉRMICOS

Prof. Dr. Miguel Angel Allevato

*"Nada penetra la piel libremente o fácilmente pero,
todo puede penetrar en algún grado"*

Kligman, 1983

La piel es una membrana con permeabilidad selectiva a sustancias químicas que pueden ser absorbidas por esta vía hasta alcanzar la circulación sistémica. La absorción transepidérmica es una de sus principales funciones fisiológicas la cual se aprovecha para la administración de fármacos.

A finales de 1970 aparecen los primeros **Sistemas Terapéuticos Transdérmicos** propiamente dichos: sistemas de soporte de principios activos de acción sistémica, con liberación programada, constante y sostenida del fármaco.

Introducción

Esta vía cutánea provee una alternativa para aquellas drogas potencialmente tóxicas cuando son administradas por otras vías, para terapias prolongadas y de reemplazo. Las drogas aplicadas sobre la piel, sobre un sitio bien definido, permiten al fármaco difundir desde el estrato córneo hasta la hipodermis e ingresar al torrente sanguíneo produciendo un efecto sistémico.

En un sentido amplio la liberación transdérmica incluye todas las drogas administradas de forma tópica cuyo objetivo es ingresar a la circulación sistémica. La colocación de pomadas, lociones o cremas sobre la piel intacta, con o sin masaje obtiene grandes variaciones en la magnitud y duración del

efecto farmacológico, así como niveles sanguíneos muy variables, debido a las diferencias en la permeabilidad intrínseca de la piel y sus condiciones, y la naturaleza del vehículo¹. Una de las primeras modalidades de terapéutica transdérmica, el ungüento como vehículo, ha sido reemplazada por dispositivos sofisticados que permiten controlar la dosificación².

Los **Sistemas Terapéuticos Transdérmicos (STT)** propiamente dichos son sistemas de liberación sostenida; y por tanto, su objetivo es el de suministrar el medicamento a la velocidad necesaria para conseguir y mantener una concentración plasmática constante.

El primer Sistema Terapéutico Transdérmico fue ideado para la administración de escopolamina para controlar el

mareo en los viajes. En la actualidad se aplica esta vía de administración a numerosos fármacos cuya magnitud molecular y propiedades físico-químicas lo permiten.

Reseña histórica

La aplicación de medicamentos a través de la piel mediante emplastos, ungüentos y linimentos se conoce desde la Grecia antigua, y fue Galeno quien desarrollara las formulaciones de crema fría (agua, cera de abejas, aceite de oliva) como vehículo para tratamientos tópicos.

Hacia fines del siglo XIX surgió la idea de la impenetrabilidad de la piel, a partir de observaciones de que medicamentos cuyos efectos tóxicos eran severos por vía oral, resultaban inefectivos si se los aplicaba sobre la piel. Se abandonaron entonces los intentos de terapéutica a través de la piel, excepto la aplicación de mercurio para tratar la sífilis. Esta teoría demoró hasta el siglo XX la concepción de la piel como un portal de penetración de fármacos.

Más tarde Monash demostró que era la capa córnea la principal barrera para la penetración de drogas y el dermatólogo inglés Vicker describió la capacidad de reservorio del estrato córneo lo cual es un ejemplo de liberación controlada².

El desarrollo de los sistemas transdérmicos ha incursionado en las áreas de la terapéutica, cosmeceútica, productos de venta libre y cuidado personal. Ahora no sólo se emplean para terapias sistémicas sino también para liberar productos en la piel o justo por debajo de ella, extraer fluidos para diagnóstico, realizar tratamientos cosméticos odontológicos y aplicarse en superficies mucosas.

Fisiología de la piel

Existen diferentes **estructuras** que actúan como **barrera** para la penetración de drogas: la capa epicutánea (un manto ácido y una capa acuosa), la capa electrolítica subcórnea, la epidermis, la unión dermoepidérmica, la dermis y la unidad pilosebácea.

Las drogas pueden atravesar la piel por diferentes rutas: intercelular, transcelular, transfolicular, vía glándula sebácea, vía glándula sudorípara y mixta, siendo la vía intercelular la más común³.

En cualquier superficie cutánea la penetración cumple la ley de Fick que establece que el flujo es inversamente proporcional al espesor⁴. Al respecto es útil conocer las zonas de piel donde el estrato córneo es sumamente delgado. La piel del escroto es muy fina y casi tan permeable como la mucosa oral. En la cara y el cuero cabelludo la permeabilidad también es elevada, debido a defectos en la estructura de la capa córnea y a la abundancia de folículos que actúan como shunts de baja resistencia; en la cara la penetración es hasta 10 veces superior que en el tórax.

En términos generales se reconoce que las personas de origen celta, piel blanca y ojos azules tienen una capa córnea más delgada, en contraste con las personas de piel oscura cuyo estrato córneo tiene un mayor número de capas celulares y es más denso lo cual le confiere resistencia al intercambio químico².

Las glándulas sebáceas son más permeables que los corneocitos, por lo tanto la unidad pilosebácea (folículo piloso, pelo y glándula sebácea) constituye una vía alternativa que permite que las drogas alcancen la dermis evadiendo la impermeabilidad relativa del estrato córneo intacto.

Para aumentar la difusión a través de la piel se han ensayado **técnicas de modificación de la estructura del estrato córneo** mediante remoción de lípidos aplicando solventes orgánicos o remoción de corneocitos y lípidos, pero no son métodos efectivos dada la elevada tasa de recambio de esa capa cutánea. La **mejor estrategia es la hidratación** la que incrementa el espesor vertical de la capa celular reduciendo su densidad y disminuyendo la resistencia a la difusión².

Los sistemas transdérmicos son oclusivos y como tales potencian la hidratación al reducir la evaporación de agua, además aumentan la temperatura de la piel a valores cercanos a la central (37°) lo cual agrega un refuerzo termodinámico a la difusión.

Absorción percutánea

La penetración de un principio activo hasta la circulación sistémica o los tejidos circundantes involucra múltiples procesos: disolución y liberación dentro y desde la formulación, partición dentro del estrato córneo, difusión a través del estrato córneo, partición desde el estrato córneo hacia la fase acuosa de la epidermis, difusión a través de la dermis y acceso a la circulación sistémica y/o tejidos circundantes.³

En forma general, la capacidad de las drogas de difundir a través de las membranas biológicas depende de su peso molecular (< 400), del tamaño molecular, del grado de ionización y solubilidad; el equilibrio entre la liposolubilidad e hidrosolubilidad; grado de ionización.

El estrato córneo funciona como una barrera altamente lipofílica, la cual evita la pérdida excesiva de agua y previene la penetración de moléculas. Los corneocitos queratinizados conforman una barrera que

dificulta el pasaje de moléculas, independientemente de su tipo. Asimismo, los lípidos hidrofóbicos intercelulares lo hacen impermeable a las sustancias hidrofílicas⁵.

Se ha planteado que el éxito de todo sistema terapéutico transdérmico (STT) depende de la capacidad de la sustancia de difundirse a través de la piel en cantidades suficientes para lograr el efecto terapéutico deseado (Tabla I).

Todos los sistemas de este tipo, que se encuentran actualmente en el mercado, contienen principios activos con un coeficiente de difusión dependiente de la naturaleza del polímero y del tamaño molecular del principio activo. Estos sistemas obtienen niveles constantes y bajos de sustancia activa en plasma para lograr su efectividad terapéutica⁶. (Tabla II).

En los sistemas transdérmicos, una vez que el principio activo se ha liberado al medio ambiente, la penetración del fármaco por la piel se realiza

CAPACIDAD DE PENETRACIÓN TRANSDÉRMICA ²	
Grado de penetración	Características
Pobre	Polímeros de alto peso molecular y macromoléculas (proteínas o polisacáridos).
Pobre	Electrolitos solubles en agua (sodio, cloro).
Pobre	Sustancias solubles en agua (glucosa, urea).
Buena	Sustancias lipo e hidrosolubles.
Excelente	Sustancias liposolubles, no polares, bajo peso molecular.

Tabla I

a través de una serie de pasos de difusión y de transporte activo⁷.

La misma tecnología se aplica en sentido inverso, con fines diagnósticos para monitorear glucemia^{8,9}. El Gluco-Watch® es un autosensor que mide la glucosa en el fluido intersticial.

Parches adhesivos

Los parches adhesivos son la forma

de presentación de los sistemas transdérmicos conocida desde hace 20 años para el tratamiento de enfermedades sistémicas.

Estructura:

Un parche transdérmico es un sistema multicapa consistente en tres partes fundamentales: adhesivo, principio activo, potenciadores (Figura 1).

Se reconocen varios sistemas de diseño:

- **Sistemas de reservorio o Sistema controlado de permeación con membrana:** el fármaco está contenido en un reservorio y se libera a través de una membrana polimérica porosa de permeabilidad selectiva que crea un sistema de liberación controlada (Figura 2). La capa de polímero asegura un buen contacto del parche con la piel.

- **Sistemas matriciales:** están constituidos por un disco polimérico hidrofílico o hidrofóbico, de grosor y área definidas, en el cual está uniformemente dispersado el fármaco. El entramado del polímero controla la liberación de acuerdo a los excipientes involucrados en la formulación. (Figura 3)

- **Sistema de difusión controlada vía matriz:** los principios activos están dispersos en la matriz de polímero y después situados bajo un disco de material impermeable y oclusivo. La

VENTAJAS DE LOS SISTEMAS TERAPÉUTICOS TRANSDÉRMICOS

- La piel es el órgano de más fácil acceso del cuerpo humano.
- Liberación gradual y flujo controlado en el tiempo con máxima absorción.
- Ingreso de una cantidad constante de principio activo con niveles sanguíneos uniformes, constantes y sostenidos
- La administración de activos a través de la piel elimina el efecto de primer paso hepático.
- Útil para sustancias de semivida de eliminación muy corta, generalmente 6 a 8 horas.
- Permite disminuir la frecuencia de administración y la dosis de principio activo.
- El material impermeable y oclusivo aumenta la sudoración y evita la evaporación y la oxidación de los activos más delicados.
- Uso sencillo, indoloro, buena aceptación, optimiza la adherencia al tratamiento.
- Eliminación de restricciones dietarias asociadas con el uso oral.

Tabla II

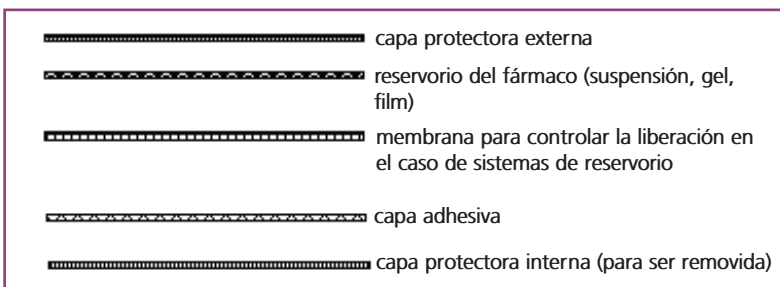


Figura 1: Esquema de parche transdérmico¹⁰

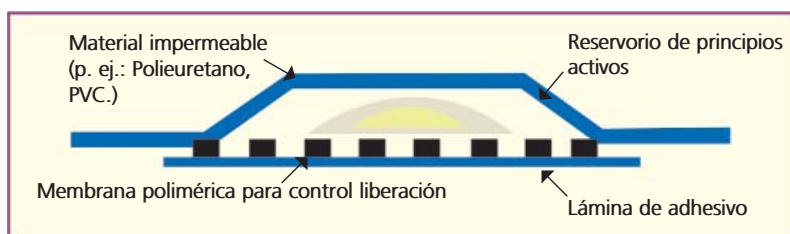


Figura 2: sistema de reservorio¹¹

liberación de los principios activos es regulada por la matriz polimérica (Figura 4).

• **Sistema de difusión controlada mediante micro reservorios:** la droga está suspendida en una solución soluble en agua, la cual es homogeneizada en un polímero lipofílico que forma microesferas. El mismo se aplica bajo una lámina oclusiva e impermeable. La liberación de los principios activos está controlada por los compartimentos del fluido y del polímero (Figura 5).

Superficie:

Un parche transdérmico se define, además, mediante la cantidad de droga liberada por cm² por 24 horas. Este parámetro permite comparar diferentes parches. Todos los TTS comercializados hasta ahora proporcionan mayor dosis a medida que aumenta la superficie del parche. En la práctica clínica estas correlaciones no se suelen tener en cuenta, y las dosis se ajustan básicamente en función del efecto farmacológico.

Sitio de aplicación:

El lugar de aplicación depende de la sensibilidad de la piel al fármaco y de la permeabilidad; es decir, siempre se busca la zona más permeable al medicamento y la más resistente.

Adhesivos:

Los adhesivos sensibles a la presión diseñados para los sistemas transdérmicos deben proveer fuerza cohesiva, compatibilidad con la droga, tolerancia a los potenciadores de permeación, potenciación de la liberación de la droga, estabilidad y seguridad durante el tiempo de aplicación apropiado (horas a semanas), adaptación a las condiciones de la piel (humedad, temperatura, estiramiento mecánico).

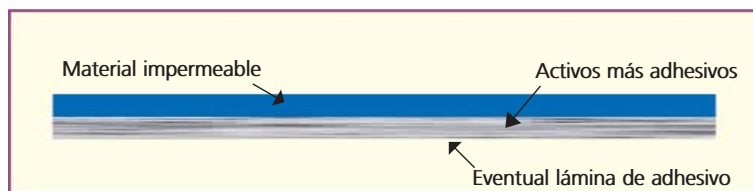


Figura 3: sistema matricial¹¹.

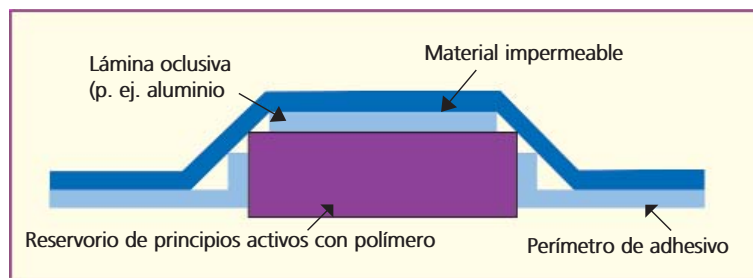


Figura 4: Sistema de liberación controlada vía matriz¹¹

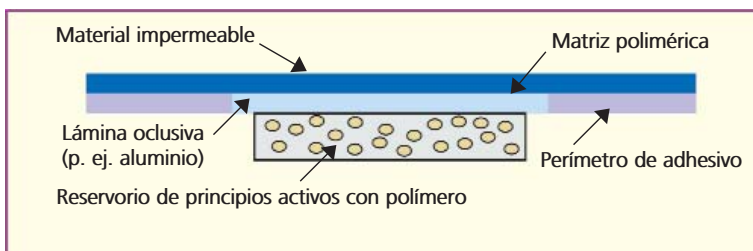


Figura 5: Sistema de difusión controlada mediante micro reservorios¹¹

nico), formato estético (tamaño, forma). Las sustancias usualmente empleadas como adhesivos son acrílico, poliisobutileno (PIB) y silicona, los cuales se incorporan al parche como telas, láminas o films. Los adhesivos de siliconas son los más costosos pero tiene las mejores propiedades de biocompatibilidad⁹. Recientemente se ha desarrollado un adhesivo apropiado para su colocación en superficies mucosas el cual se ha incorporado a los parches de fentanilo.

Parches pasivos

Existen dos tipos de parches: activos y pasivos.

El transporte pasivo de medicamentos a través de la piel se efectúa mediante una difusión por los tortuosos espacios intercelulares y en función de una gradiente de concentración¹.

Los fármacos penetran por difusión pasiva, dependiendo de la interacción entre el fármaco, la piel y los excipientes. La piel tiene una función de barrera representada estructuralmente por la dinámica de la capa córnea; las propiedades fisicoquímicas del fármaco (principio activo + excipientes); la estructura y composición del estrato córneo son los principales parámetros capaces de modificar la difusión y la penetración.

El paso limitante de la absorción percutánea es la transferencia del principio activo desde la superficie cutánea a través del estrato córneo. Este proceso ocurre bajo la influencia de un gradiente de concentración y su consecuente difusión por todas las capas de la piel hasta llegar a la microcirculación. La penetración molecular a través de las diferentes regiones de la piel está limitada por la resistencia difusional que ofrecen estas capas y la oposición que ofrece la microvasculatura a la liberación sis-

témica del principio activo. Otro factor que controla la penetración o velocidad de permeación es la densidad del medio de difusión⁶.

Para estudiar la liberación del fármaco desde la forma farmacéutica y la difusión del fármaco a través de membranas, se establecen modelos de correlación in vitro-in vivo más o menos complejos cuyos resultados son más o menos predictivos (Tabla III).

Mejoradores de la difusión

La difusión puede acelerarse empleando profármacos bioconvertibles o agregando promotores de la permeación (APP).

Las novedades en el área de las formulaciones involucran la inclusión de sistemas químicos que aumentan la penetración transcutánea de las drogas, la estabilidad y performance del sistema; estas investigaciones pretenden integrar la droga, el adhesivo y los excipientes en un sistema único, estéticamente aceptable, estable farmacológicamente durante todo el período de aplicación.

Para permitir la liberación transdérmica controlada de estos agentes farmacológicos pueden emplearse profármacos bioconvertibles y los promotores de la permeación (APP).

Los **profármacos** son moléculas lipofílicas que carecen de poder terapéutico pero mediante bioconversión generan el principio activo. Esta vía sólo es factible para aquellas sustancias que puedan mantener el equilibrio entre la forma no activa y la activa⁶.

Los **promotores de la permeación** son sustancias químicas capaces de disminuir la resistencia difusional que ofrece la piel (Tabla IV). En favor de

CARACTERÍSTICAS DE PRINCIPIOS ACTIVOS Y EXCIPIENTES

- Bajo peso molecular (< 500 Daltons).
- No iónicas.
- Solubilidad en lípidos y agua.
- Coeficiente de partición adecuado.
- Resistencia de la epidermis.
- Elevada potencia farmacológica (dosis < 50 mg/día; 5 a 20 mg es apropiada).
- Ausencia de propiedades irritantes para la piel.
- Estable a temperatura ambiente.

Tabla III

lograr una mayor efectividad del agente promotor, éste debe ser incorporado en la capa adhesiva del sistema transdérmico, la parte que se encuentra en contacto más íntimo con el estrato córneo. La incorporación de 2 o más promotores proporciona un sinergismo en cuanto a la facilitación de la permeación de la sustancia activa.

Los **agentes promotores** se clasifican según el tipo de sustancia activa cuya penetración facilitan: moléculas lipofílicas o moléculas ionizadas. Los **terpenoides** incrementan la difusión de moléculas lipofílicas como la domperidona, verapamil, estradiol, indometacina, alprazolam. Las **sustancias superficialmente activas** se usan como promotoras de la permeación de sus-

PROPIEDADES DE LOS POTENCIADORES DE PENETRACIÓN

- Seguros.
- No tóxicos.
- Farmacológicamente inertes.
- No irritativos.
- No alérgicos.
- Rápida dispersión para permitir la recuperación de la función de barrera.

Tabla IV

tancias ionizadas. El mecanismo exacto de acción de estas sustancias no ha sido dilucidado. Se han propuesto acciones que incrementan la permeabilidad de la piel como desnaturalización o modificación de la queratina intracelular; alteración de los desmosomas; modificación del dominio lipídico; estimulación/modificación del metabolismo celular, modificación de las propiedades físico-químicas de las drogas³. Algunas sustancias, como el alcohol, son efectivas pero su acción lipolítica es irritante y reseca la piel; otros, por su naturaleza oclusiva, favorecen la acumulación del sudor y el crecimiento microbiano⁶.

Una fórmula apropiada es usar matrices poliméricas biodegradables con el agente activo y potenciadores naturales de la permeación los que penetran en la piel por hidrólisis o degradación enzimática. Estos sistemas son útiles para la liberación de moléculas grandes (vitaminas, hormonas, lípidos, etc.).

En los últimos años los **liposomas** han mejorado la eficacia de los fármacos aplicados por la vía epicutánea. Los sistemas liposómicos se emplean para el tratamiento de diferentes enfermedades de la piel. Dependiendo de la formulación es posible lograr un efecto biológico local o un efecto sistémico e influir en la velocidad de liberación del fármaco¹⁵.

Los liposomas son vesículas esféricas microscópicas cuya estructura es similar a la del estrato córneo; consisten en capas lipídicas que rodean un núcleo hidrofílico y pueden transportar ingredientes solubles en lípidos o agua. Los liposomas tienen la capacidad de incrementar la penetración del agente activo y también la posibilidad de que la preparación liposómica funcione como un sistema de liberación prolongada dentro de la dermis (aunque este

concepto es discutido). Comparada con las formas farmacéuticas convencionales la encapsulación en liposomas brinda una mayor concentración del agente activo en los diferentes estratos de la piel que en la circulación sistémica, minimizando la toxicidad.

También los sistemas liposómicos pueden actuar como promotores de la penetración. Otras ventajas son la menor frecuencia de aplicación, menor tiempo de tratamiento, mayor aceptabilidad cosmética, disminución de la irritación ya que permite la retención de agua. Entre sus desventajas la inestabilidad a ciertas temperaturas y la promoción de la proliferación microbiana. Algunos autores cuestionan la profundidad de penetración de los ingredientes activos transportados por liposomas sugiriendo que quedan en las capas superficiales de la epidermis¹².

Los **microgeles** resultan útiles por su baja viscosidad, elevada área de superficie y respuesta termal rápida. Los microgeles sustituyen al parche, directamente se los frota sobre la piel y se absorbe juntamente con el principio activo gracias a un perfil farmacocinético similar. En general tienen una base hidroalcohólica combinada con potenciadores de la penetración, son invisibles y se absorben rápidamente¹³.

Parches activos

Son numerosos los principios activos que no poseen la capacidad intrínseca de atravesar la piel de manera eficiente, por lo que ha sido necesaria la búsqueda de vías para modificar esta barrera difusional.

Las innovaciones en el área de sistemas incluyen la incorporación de **métodos físicos** (corriente eléctrica, voltaje, calor, radiofrecuencia, campos magnéticos, ultrasonido) **para incrementar el flujo de fármacos a través de la piel** a la vez que permiten

liberación a demanda o controlada. La mayoría de estos métodos se basa en la aplicación de corrientes y/o campos eléctricos para facilitar el pasaje, a través de la piel, de macromoléculas biológicamente activas (ADN, proteínas y péptidos). Con estas nuevas tecnologías se amplía la lista de principios activos adaptables a la administración transdérmica y se reducen las limitaciones relacionadas con peso y tamaño molecular, dosis, pH, etc^{14, 15}. Estos métodos pueden combinarse.

Se ha descubierto que los **ultrasonidos** de muy baja frecuencia permiten la penetración a través de la piel de moléculas de gran tamaño como las de la insulina, el interferón gamma y otros. Los pulsos de ondas ultrasónicas producen burbujas "cavitarias" en las capas lipídicas, permeabilizando temporalmente la piel, facilitando el paso de grandes moléculas de principios activos, abriendo canales a través de la capa externa de las células cutáneas. Cuando cesa la acción de los pulsos del ultrasonido, los lípidos se reordenan rápidamente y la piel recobra su impermeabilidad normal¹ (Figura 6). La sonoforesis mejora más

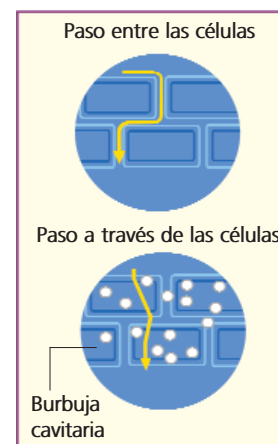


Figura 6: Penetración de moléculas grandes mediante ultrasonido¹.

de 1000 veces la penetración de ciertos fármacos, entre ellos insulina, eritropoyetina e interferón.

Otro modo de potenciar y controlar la permeación de principios activos iónicos es mediante el uso de la **iontoforesis** (Figura 7). La corriente eléctrica proporcionada por una pequeña batería actuaría como un transportador de las drogas a través de las estructuras de la piel. La eficacia terapéutica de este sistema ha sido reportada para anestésicos locales y drogas antiinflamatorias y se están ensayando insulina, factor liberador de la hormona de crecimiento, leuprorelina, hormona liberadora de la hormona luteinizante y vasopresina.

Esta modalidad tiene las ventajas de los sistemas terapéuticos transdérmicos, y además, facilita la penetración de moléculas ionizadas de elevado peso molecular. La velocidad de liberación del sistema puede ser modificada variando la magnitud de la corriente aplicada, el área de aplicación y la utilización de agentes vasoactivos. Entre sus limitaciones se menciona la sensación de hormigueo y calor; eritema e irritación. En la actualidad se han desarrollado STT con la utilización de la iontoforesis de forma preprogramada y cronofarmacológica y biológicamente controlada, lo que ofrece como ventaja el control más eficiente del flujo

de sustancias que atraviesan la piel y su adaptación a los ritmos biológicos: ritmo circadiano, ciclo menstrual^{16, 17}. La iontoforesis también se ha aplicado a la liberación de drogas transungueales, con corrientes de 50 a 100nM. El gradiente de flujo también aumenta si se aumenta el pH¹⁸.

Otras técnicas son las microestructuras con **agujas microscópicas** que crean microporos en el estrato córneo de la piel y permiten el pasaje de moléculas, pero no generan dolor ni sangrado. Las estructuras están hechas de cristales de silicón, titanio y polímeros especiales biocompatibles y biodegradables. Estos microporos disminuyen la resistencia del estrato córneo a la difusión.

Esta modalidad puede emplearse como pretratamiento para facilitar la penetración de la droga contenida en un parche adhesivo, permitir el pasaje de fluidos a través de las agujas, o de droga adherida externamente a las agujas¹⁴. Recientemente se ha desarrollado un sistema de micro agujas cubierto con antibióticos para minimizar el riesgo de infecciones¹³. También existen sistemas de liberación de ADN en terapia génica¹⁹.

Un efecto similar se logra empleando **láser**, sistema que fue recientemente aprobado por la FDA para la aplicación de una crema de lidocaína.

También se ha desarrollado la **electropermeabilización**, consistente en aplicar pulsos de corriente eléctrica (radiofrecuencia) durante micro o milisegundos, lo cual induce la formación reversible de poros acuosos en el estrato córneo.

Están en estudio la formación de canales acuosos dentro del estrato córneo de la piel, tras la aplicación de pulsos térmicos **energía termal**; la **inyección a alta presión/velocidad** dentro de la piel de gotas de líquido o partículas sólidas conteniendo la droga y la energía magnética³.

Efectos adversos

La amplia mayoría de los pacientes (97%) reporta algún tipo de reacción cutánea en el sitio de aplicación del parche (Tabla V).

Además de las molestias cutáneas obvias, la dermatitis interfiere con la absorción de droga y reduce la eficacia terapéutica²⁰.

Las **reacciones clásicas de irritación**, claramente demarcadas y limitadas al área de colocación del parche, son las más frecuentes. En especial se asocian al uso de sistemas de reservorio y desaparecen tan pronto como se quita el parche. Los componentes relacionados con este tipo de reacciones son etanol y glicerina y también los productos de degradación bacteriana como el aldehído acrílico. Este efecto se ve favorecido por la acumulación de sudor, consecuencia de la obstrucción de los poros por el efecto oclusivo del parche y la proliferación microbiana facilitada por la elevada temperatura local. La misma acción de remoción del parche incrementa la irritación. La sudoración puede reducirse mediante la incorporación de hidrogeles que absorben el agua²¹.

La irritación debe diferenciarse de la **vasodilatación con reacción eritematosa**.

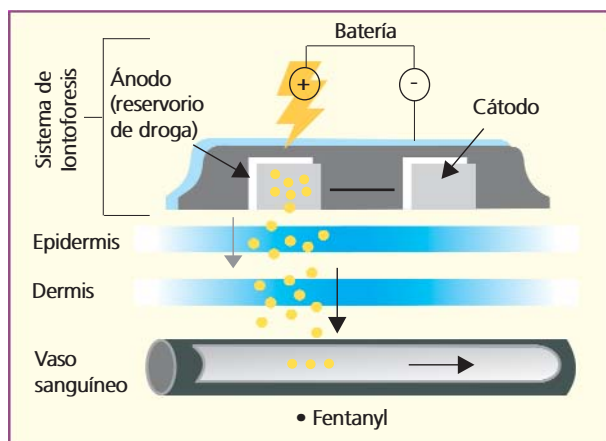


Figura 7:
Sistema transdérmico iontoforético²⁰

REACCIONES ADVERSAS RELACIONADAS AL USO DE STT	
Tipo de reacción	Fármaco
Irritación clásica	Etanol, glicerina
Dermatitis irritativa por contacto	Nitroglicerina
Dermatitis alérgica por contacto	Clonidina, nitroglicerina, escopolamina, testosterona, estradiol, nicotina y fentanilo; adhesivos; hidroxipropil celulosa, etanol, mentol, y anestésicos.
Vasodilatación con eritema	Nicotina
Reacción alérgica generalizada	Nicotina, nitroglicerina
Quemadura	Plástico aluminizado

Tabla V

La **dermatitis irritativa por contacto** se ha asociado a la permanencia mayor de la recomendada de parches de nitroglicerina y a su colocación siempre en la misma área de piel.

La oclusión, irritación y colocación reiterada del parche en la misma área de piel o permanencia prolongada favorecen la sensibilización y desarrollo de **dermatitis alérgica por contacto** desencadenada por la droga activa, excipientes, adhesivos, etc. El alérgeno puede identificarse mediante las pruebas cutáneas de parches²⁰. Una de las estrategias para prevenir el desarrollo de reacciones cutáneas es el uso previo de corticoides tópicos (Tabla VI).

Reacciones alérgicas generalizadas se han asociado a la colocación de parches de nicotina y nitroglicerina.

PREVENCIÓN Y MANEJO DE LAS REACCIONES CUTÁNEAS

- Rotación del sitio de aplicación.
- Colocación del parche en las nalgas.
- Pretratamiento con corticoides tópicos.
- Reducción del tiempo de permanencia.

Tabla VI

Se ha reportado un caso de **quemadura** de segundo grado en el área del parche que ocurrió mientras el paciente estaba cerca de un horno microondas. Se relacionó el hecho con el plástico aluminizado del parche destinado a evitar la volatilización de la nitroglicerina.

Las **quemaduras** son un riesgo de los sistemas iontoforéticos. La formación de ampollas puede evitarse alternando periódicamente la corriente unidireccional con pulsos breves de corriente en dirección opuesta¹⁷.

Sistemas transdérmicos de uso dermatológico

Anestesia

Se ha diseñado un sistema para la anestesia cutánea tópica durante procedimientos superficiales. El producto contiene lidocaína + epinefrina en un sistema iontoforético cuya acción anestésica se inicia en apenas 10 minutos. Estudios clínicos en más de 100 adultos y niños avalan su seguridad y eficacia. El sistema está aprobado para su uso en pacientes a partir de los cinco años de edad²².

En el meeting de la AAD en Nueva Orleans se ha presentado el Ultrapeel® Transderm® Ionto System, un sistema

que aplica la tecnología de dermoelectroporación para la administración local de soluciones iónicas. Este método se ha aplicado a la anestesia 2% lidocaína y epinefrina 1:100.000²³.

Acné

Se ha desarrollado un sistema transdérmico con microagujas para tratar el acné conteniendo un gel compuesto por ácido ascórbico, peróxido de benzoilo y carboximetilcelulosa sódica. En una experiencia piloto este sistema ha resultado en una reducción significativa de la severidad del acné, siendo bien toleradas las sensaciones causadas por las microagujas y sin efectos adversos locales²⁴.

También se han diseñado parches de hidrogel adhesivo con triclosan incluido en una matriz polimérica, con actividad antibacteriana contra el *Propionibacterium acnes*²⁵.

Otros ingredientes incluidos en los parches antiacné son ácido salicílico, glicerina, alantoína.

Cosmética

Se ha aplicado la dermoelectroporación para la terapia fotodinámica con ALA al 20%, y dermoestética con ácido hialurónico, derivados del colágeno²⁶.

Están en desarrollo parches cosméticos microelectrónicos, ultra finos, flexibles, para restituir la elasticidad e hidratación de la piel. Estos sistemas pueden incluir humectantes, blanqueadores, aplicarse a las terapias antienviejamiento, reducción de celulitis.

También se ha incorporado la tecnología transdérmica a los peelings. Existen parches con ácido láctico y glicólico^{31, 27}.

Otros se aplican a las uñas quebradizas, con ácido mandélico combinado con la acción del hidrogel, agentes hidratantes y leche de almendras.

Los parches despigmentantes tienen ácido glicólico, ácido kójico e hidroquinona, miel y extractos botánicos entre los que destacan el pepino y la caléndula.

Existen parches con efecto lifting para ojos cansados y antiarrugas; revitalizantes, rejuvenecedores, de hidrocoloide, contienen diversidad de ingredientes (vitaminas E y C, isoflavonas, hidratantes, colágeno, etc.).

Los parches reductores y anticelulíticos suelen contener fucus vesiculosus, cafeína y carnitina, té verde, lamina-ria, extractos vegetales concentrados - haba tonka, ginkgo biloba y melilotus, y Citrus aurantium. Los fabricantes prometen efecto extra-reafirmante, drenante y reductor. Algunos son de uso nocturno y necesitan estar en contacto con la zona afectada por ocho horas, otros son invisibles y permiten ducharse, hacer deporte y realizar una vida normal.

También se aplican parches mecánicos para eliminar puntos negros. Estos parches deben humedecerse previamente y dejar que se sequen una vez aplicados antes de retirarlos. La parte queratinizada queda sujeta al parche y así limpia la piel en profundidad. Asimismo se han desarrollado los parches transferibles específicos para la frente, mentón y mejillas, contra los puntos negros y la oleosidad.

Parches aceleradores y potenciadores del bronceado contienen beta-caroteno y vitamina E, extracto de uva, licopeno o extracto de tomate, luteína y tirosina. Actúan durante 12 horas de forma continuada y son muy efectivos tanto con exposiciones al sol natural como al tomar rayos UVA.

La gran novedad son los parches transdérmicos que se colocan en la parte inferior del seno y liberan sustancias que le proporcionan firmeza, además de funcionar como un brasier invisible.

Alopecia

La reconstrucción transdérmica es el primer método no quirúrgico de injerto de cabello para tratar la alopecia. Los injertos duplican las características exactas del pelo del cliente. Su estructura incluye multicapas de copolímeros con bordes tan finos que son imperceptibles al tacto. Los injertos son permeables y se aplican, previa limpieza profunda y exfoliación, directamente sobre el cuero cabelludo exactamente sobre el área alopécica, en un modo totalmente estético que no requiere mantenimiento diario. El método es reversible.

Fotodaño

Se desarrolló una fórmula para la estimulación de la melanogénesis con el propósito de prevenir el fotodaño. La misma contiene un péptido análogo de la hormona alfa melanocito estimulante. Las experiencias en fase II han comprobado un aumento del 10% en la melanogénesis y disminución del 50% del daño solar en caucásicos de piel clara²⁸.

Cuidado de heridas

La FDA ha aprobado un sistema de liberación transdérmica sostenida de oxígeno para tratar úlceras de piel por diabetes, éstasis venoso, lesiones gangrenosas, infecciones posquirúrgicas; úlceras de decúbito, amputaciones, injertos de piel, quemaduras y lesiones por congelamiento. Se trata de una cánula pequeña, silenciosa con un concentrador de oxígeno que se emplea con un vendaje oclusivo estéril. El paciente puede deambular y hace su actividad normal mientras su herida recibe oxígeno continuo durante 24 horas al día por 7 días.

Cáncer de piel

Se trata de un parche metálico para terapia fotodinámica, pequeño, livia-

no y cómodo de llevar. El sistema contiene su propia fuente de luz, un diodo formado por una fina película de material orgánico colocado entre dos contactos eléctricos. La luz se emite cuando una corriente de bajo voltaje lo atraviesa. El paciente lo puede llevar de forma similar a un parche adhesivo, mientras que la batería se transporta como si fuera un reproductor de MP3.

Otras aplicaciones

También se ha ensayado un gel que combina amitriptilina al 1% con 0.5% de ketamina para tratar la eritromelalgia²⁹.

Se ha desarrollado un parche transdérmico multicapa liberador de óxido nítrico. Se está investigando su eficacia aplicada a la terapia de las úlceras cutáneas producidas por leishmaniasis, en un estudio randomizado, doble ciego, comparativo contra meglumina²⁵.

Recomendaciones para los pacientes²⁸.

- Aplicar sobre piel limpia y seca, depilada o lampiña, con presión uniforme.
- No aplicar sobre piel grasa, callosa, inflamada o lastimada; palmas ni plantas; axilas ni cuero cabelludo.
- Evitar zonas de roce con la ropa.
- Zonas de aplicación: retroauricular, antebrazo, cara interna del muslo, tórax. Región lumbar.
- Usar únicamente durante el tiempo indicado.
- Rotar el sitio de aplicación.
- Guardarlos en el envase original hasta el momento de uso.
- No tocar ni dañar el adhesivo durante la manipulación.

SISTEMAS DE LIBERACIÓN TRANSDÉRMICA DISPONIBLES EN EL MERCADO FARMACÉUTICO

FÁRMACO	INDICACIÓN	
Clonidina 0,1, 0,2 y 0,3 mg/día x 7 días consecutivos.	Hipertensión.	Parche pasivo
Escopolamina, 0,5 mg al día.	Prevención de náuseas y vómitos del mareo cinético en adultos	Parche pasivo
Estradiol por 3,5 días ó 7 días; dosis 25, 37.5, 50, 75 y 100 microgramos diarios	Reemplazo estrogénico en menopausia	Parche pasivo
5-FU (en experimentación)	Cáncer de cuello uterino	Parche adhesivo a la mucosa cervical
Insulina (en experimentación)	Diabetes	Sistema ultrasónico
Lidocaína + tetracaine	Anestesia local para mini intervenciones	Parche iontoforético
Lidocaína + epinefrina	Anestesia tópica para intervenciones mínimas	Sistema iontoforético
Lidocaína 5%	Dolor por osteoartritis, neuralgia posherpética ²²	Parche pasivo
Metilfenidato 10, 15, 20 y 30 mg/día	Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad (ADHD)	Parche pasivo
Nitroglicerina	Preventivo de la angina de pecho	Parche pasivo
Nicotina	Alivio de los síntomas de abstinencia durante el tratamiento para dejar de fumar	Parche pasivo
Noretisterona acetato y estradiol	Terapia hormonal sustitutiva	Parche pasivo
Norelgestromina / etinilestradiol	Anticonceptivo semanal	Parche pasivo
Oxibutinina	Vejiga hiperactiva ²⁷	Parche pasivo
Peróxido de hidrógeno	Blanqueamiento de los dientes	Parche adhesivo que se adhiere a los dientes
Rivastigmina	Alzheimer	Parche pasivo
Rotigotina	Estimulación dopaminérgica para Parkinson avanzado; monoterapia para el Parkinson inicial	Parche pasivo
Selegilina 6, 9, o 12 mg por 24 horas	Depresión mayor	Parche pasivo
Testosterona 2,5 a 5 mg/día	Deficiencia de testosterona en varones, disfunción eréctil. Menopausia quirúrgica	Parche pasivo aplicación en piel no escrotal
Testosterona	Deficiencia hormonal en varones	Sistema microadhesivo para mucosa oral
Testosterona	Disfunción eréctil y disminución de la libido en mujeres	Gel
Ginseng americano y siberiano, Fo-fo-Ti, Gotu Kola. Saw Palmetto	Alargamiento del pene	Parches pasivos
Fentanilo base 2,5 mg, 5 mg, 7,5 mg y 10 mg	Analgesia opiácea para aliviar el dolor crónico por cáncer y el dolor intratable ³⁰	Parche pasivo
Fentanilo por 40 microgramos en 10'	Dolor posoperatorio agudo	Sistema iontoforético con trolado por el paciente
Fentanilo	Cirugía odontológica	Parche mucosa oral
PARCHES MECÁNICOS		
Dilatación de las fosas nasales para facilitar la respiración.	Limita el ronquido nocturno e incrementa la introducción de oxígeno en deportistas	Parche sobre la nariz
Microcápsulas conteniendo aromas	Aromaterapia	Rascando ligeramente la superficie del parche, se liberan las sustancias aromáticas

- Presionar el parche durante 10 segundos ejerciendo presión uniforme y constante.
- En caso de desprendimiento del parche puede intentarse pegarlo inmediatamente. Si se aplica un nuevo parche este debe usarse por el período completo correspondiente antes de reemplazarlo por otro.
- Lavarse las manos después de la manipulación.
- Una vez removido el parche se aconseja doblarlo con el adhesivo hacia adentro para evitar la reutilización, y desecharlo en un sitio seguro lejos de niños y mascotas.
- En caso de irritación o inflamación en el sitio de aplicación, consultar al médico.

permeabilidad selectiva, una de cuyas principales funciones es la absorción transdérmica.

Los parches transdérmicos son nuevas formas farmacéuticas, aplicados sobre la piel, sobre un sitio bien definido, con el objeto de administrar un fármaco y alcanzar un efecto sistémico.

Hay determinados medicamentos, que por sus características físico-químicas y por su elevada actividad farmacológica, pueden difundir desde el estrato córneo hasta la hipodermis y absorberse en cantidad suficiente para producir el efecto farmacológico deseado. Son estos los fármacos que se incorporan en los Sistemas Terapéuticos Transdérmicos.

Los modernos sistemas terapéuticos transdérmicos permiten mejorar la calidad de vida de los pacientes, asegurando unos niveles plasmáticos constantes. La disminución en la frecuencia de las dosificaciones, junto a una mayor comodidad y facilidad en el manejo de los parches conlleva un mejor cumplimiento por parte del paciente.

Tanto la industria de manufactura de adhesivos como la farmacéutica están participando conjuntamente en el desarrollo de materiales cada vez más calificados.

El futuro augura sistemas activos cada vez más efectivos. Está en fase de experimentación el uso de estímulos externos para facilitar el pasaje de la droga a través de la piel en sistemas de liberación controlada, bifásica o a demanda. También se están desarrollando sistemas con mejor aspecto estético, con combinación de fármacos, mejor adherencia y mayor difusión.

Pero, para lograr estos objetivos es necesario profundizar las investigaciones en el área histológica y fisiológica ¿cuál es la ruta por la cual las drogas atraviesan el estrato córneo?; ¿los fármacos pasan a través de las células o del espacio intercelular?

Conocer la histología de la piel y los factores que regulan el pasaje de sustancias permeables a través de la misma constituyen la base del desarrollo de sistemas transdérmicos cada vez más precisos y seguros. □

CONCLUSIÓN

Durante los últimos años, los conocimientos acerca de la estructura y funciones de la piel han progresado de manera muy significativa. Hoy se la reconoce como una membrana de

BIBLIOGRAFÍA

1. Pareja B.. Dermofarmacología. La Piel y los sistemas transdérmicos. *Folia Dermatológica Peruana* - marzo 1996 Vol. 7 N.º 1.
2. Kligman AM. Skin permeability: dermatologic aspects of transdermal drug delivery. *Am Heart J.* 1984 Jul;108(1): 200-6.
3. Villarino N., Landoni.M.: Administración transdérmica de fármacos: una alternativa terapéutica ANAlectA VeterINArIA 2006; 26 (1): 28-37.
4. Ratna Mehta. Topical and Transdermal Drug Delivery: What a Pharmacist Needs to Know. <http://www.InetCE.com>
5. Hikima T. , Tojo K., Maibach H.: Skin Metabolism in Transdermal Therapeutic Systems *Skin Pharmacology and Physiology* 2005;18:153-159.
6. Rodríguez Orjales I.: Agentes promotores de la permeación percutánea. *Rev Cubana Farm*, 1998; v.32 n.1: 68-75.
7. Escobar S. y col.: Hidrogeles. Principales características en el diseño de sistemas de liberación controlada de fármacos *Revista Iberoamericana Polímeros*, 2002 Volumen 3 (3): 1-25
8. Hopp M. : Director of Marketing at Adhesives Research, Inc. Developing Custom Adhesive Systems for Transdermal Drug Delivery Products. *Technological Advances in Adhesives Help Forge Partnerships Between Adhesives Manufacturers and Pharmaceutical Companies.* <http://www.samedanltd.com/members/archives/PMPS/Summer2002/MelindaHopp.htm>
9. Gary W. Cleary, PhD, MBA, PharmD Transdermal & Transdermal-like Delivery System Opportunities: Today & the Future (On Line) <http://www.drugdeliverytech.com/cgi-bin/articles.cgi?idArticle=151>.

10. Beyssac E., y Bregni C.: evaluación biofarmacéutica de la vía cutánea. <http://www.ffyb.uba.ar/farmacotecnia>
11. Artículo On Line <http://www.escaparates.com/visual/constructorI.asp.IntldDatosEmpresa=718&IdPagina=4&CO>
15. Granda Cortada D., Diduk N.: Los liposomas en dermatoterapia. *Rev Cubana Farm* 1996, v.30 n.2 (On Line) <http://scielo.sld.cu/scielo.php>
13. Weiyong Li. *Transdermal Delivery Systems - Recent Progress in Research and Development*. <http://www.touchbriefings.com/pdf/1859/li.pdf>
14. Kwon S., Oh S., Burkoth T.: *Rapid Intradermal Drug Delivery by a Dissolvable Micro-Needle Patch*. *Controlled Release Society 32nd Annual Meeting 2005*, #306.
15. Ranade. *Drug delivery systems. Transdermal drug delivery*. *J Clin Pharmacol* 1991; 31: 401-418.
16. Castro V E.: ¿una solución real? *Revista de menopausia. Terapia transdérmica. Artículo On Line* <http://encolombia.com/terapiatransdermicamenovol2.htm>
17. Rai R, Srinivas CR.: *Iontophoresis in dermatology*. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2005;71:236-241.
18. Narasimha Murthy S, : *Erlontophoretic drug delivery across human nail*. *American Pharmacists Ast al. Association J Pharm Sci*, 2007 96:305-311.
19. Coulman S, Allender C, Birchall J.: *Microneedles and other physical methods for overcoming the stratum corneum barrier for cutaneous gene therapy*. *Crit Rev Ther Drug Carrier Syst*. 2006;23(3):205-58.
20. Musel A., Warshaw E.: *Cutaneous Reactions to Transdermal Therapeutic Systems*. *Dermatitis*. 2006;17(3):109-122.
21. Hurkmans J y col. : *Skin irritation caused by transdermal drug delivery systems during long-term (5 days) application*. *Br J of Dermatology*, 1985 112 (4), 461-467.
22. *FDA approves pain-patch lidocaine delivery system*. *Journal of Drugs in Dermatology*, July-August, 2004.
23. Kronemyer B.: *Transdermal Delivery Device Shows Promising Results*. www.miinews.com
24. Lee TW y col.: *Hydrogel patches containing triclosan for acne treatment*. *Eur J Pharm Biopharm*. 2003 Nov;56(3):407-12.
25. Silva SY, Rueda LC, y col. : *Double blind, randomized controlled trial, to evaluate the effectiveness of a controlled nitric oxide releasing patch versus meglumine antimoniate in the treatment of cutaneous leishmaniasis*. *Trials*. 2006 May 15;7:1.
26. Plancarte-Sánchez R, Allende-Pérez S, Reyes-Nieto MA, Cabrera-Anaya O.: *Sistema transdérmico de fentanilo en el manejo del dolor por cáncer*. *Rev Inst Nal Cancerol (Mex)* 1997; 43 (3): 123-129.
27. Staskin D.: *Transdermal Systems for Overactive Bladder: Principles and Practice* *Rev Urol*. 2003; 5(Suppl 8): S26-S30
28. *Let There Be Light: EpiTan's Melanogenesis Technology Could Create New Pharmaceutical Markets*. *Emerging technologies. Pharmaceutical & Diagnostic Innovation*. 2005. 3(3):7-9, 2005.
29. Sandroni P., Davis M.: *Combination Gel of 1% Amitriptyline and 0.5% Ketamine to Treat Refractory Erythromelalgia Pain: A New Treatment Option?* *Arch Dermatol*. 2006;142:283-286.
30. Miaskowski RN.: *Patient Controlled Postoperative Pain Management*. *Journal of Perianesthesia Nursing*, 2005. 20(4):260.
31. Mahdavi H, Kermani Z.: *Preparation and evaluation of cosmetic patches containing lactic and glycolic acids*. *IJVDL*, 2006; 72 (6): 432-436.
32. www.prohairlines.com/nonsurgical/ - 20k
33. Gary W. Cleary, D *Transdermal & Transdermal-like Delivery System Opportunities: Today & the Future*. On Line <http://www.drugdeliverytech.com/cgi-bin/articles.cgi>
34. <http://www.centerwatch.com/patient/drugs/dru23.html>
35. www.selegiline.com/article/emsam.html
36. Sharon Wigal. On Line <http://www.shire.com/shire/NewsAndMedia/PressReleases/>
37. www.ogenix.com/device_application.htm
38. <http://www.plasmetic.com/news/research/new-lightemitting-bandage-to-treat-skin-cancer.html>

Agradecimiento:

A la Dra Marcela Cirigliano por la revisión de este manuscrito.

Educación Continua Autoevaluación*

Señale la respuesta correcta:

1. Los sistemas terapéuticos transdérmicos:

- a) producen la liberación sostenida del medicamento
- b) suministran el medicamento a gran velocidad
- c) generan cambios en la concentración plasmática de la droga
- d) todas son correctas

2. Los sistemas transdérmicos han incursionado en:

- a) la terapéutica
- b) la cosmética
- c) el diagnóstico
- d) todas son correctas

3. La capacidad de las drogas para difundir a través de las membranas biológicas depende de:

- a) peso molecular
- b) grado de ionización
- c) grado de solubilidad
- d) todas son correctas

4. Parche adhesivo: sistemas de diseño:

- a) de reservorio
- b) matricial
- c) difusión controlada por micro reservorios
- d) todas son correctas

5. Los potenciadores de penetración son:

- a) seguros
- b) farmacológicamente activos
- c) de lenta dispersión
- d) todas son correctas

6. Métodos físicos que incrementan el flujo de fármacos a través de la piel:

- a) ultrasonido
- b) iontoforesis
- c) energía termal
- d) todas son correctas

7. Los efectos adversos de los parches son:

- a) irritación
- b) quemadura
- c) vasodilatación

- d) dermatitis alérgica
- e) todas son correctas

8. Los sistemas transdérmicos se emplean en:

- a) anestesia
- b) acné
- c) alopecias
- d) cuidado de heridas
- e) todas son correctas

9. En cosmética, los sistemas transdérmicos incluyen:

- a) alfa hidroxiácidos
- b) blanqueadores
- c) vitaminas E y C
- d) isoflavonas
- e) todas son correctas

10. Medicamentos disponibles en parches de liberación transdérmica:

- a) estradiol
- b) nicotina
- c) testosterona
- d) ginseng
- e) todas son correctas
- f) sólo son correctas a y b

* Las respuestas serán publicadas en el próximo número

RESPUESTAS CORRECTAS DEL NÚMERO ANTERIOR

Síndrome de oclusión de los folículos terminales (Acné Inversa)

Prof. Dra. Ana Kaminsky

Act. Terap. Dermatol., 2007; 30: 78

- | | | | |
|----|---|----|---|
| 1. | e | 5. | e |
| 2. | d | 6. | e |
| 3. | e | 7. | f |
| 4. | e | 8. | d |