



**FACULTAD DE FARMACIA  
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

**TRABAJO FIN DE GRADO  
NUEVOS VECTORES DE  
MEDICAMENTOS PARA APLICACIÓN  
PERCUTÁNEA**

Autor: Andrea Santos Flores

Fecha: Junio 2020

Tutor: Begoña Elorza Barroeta

## NUEVOS VECTORES DE MEDICAMENTOS PARA APLICACIÓN PERCUTÁNEA

### RESUMEN

---

Hasta hace relativamente poco, la piel era sólo considerada una zona de aplicación de fármacos de acción local. Debido a la aparición de intoxicaciones por sustancias de administración tópica, surgió el interés de utilizar fármacos que, atravesando la piel, producen una acción sistémica. Así, cada vez son más los fármacos que administrados de manera tópica son capaces de proporcionar niveles sistémicos suficientemente altos como para lograr efectos analgésicos, antihipertensivos, antianginosos o de sustitución hormonal.

*“Nada penetra la piel libremente o fácilmente pero, todo puede penetrar en algún grado”.*  
Kligman, 1983.

En este trabajo se muestra la evolución de las estrategias de vectorización de fármacos a través de la piel, que potencian los efectos terapéuticos de la vía de administración percutánea, cada vez más utilizada.

### INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES

---

Podemos definir la vía percutánea como la forma de aplicación de un principio activo a través de la piel a una velocidad constante, programada o durante un periodo de tiempo establecido, siempre y cuando se produzca la llegada de dicho principio al torrente circulatorio.

#### **Reseña histórica**

El empleo de los parches transdérmicos tiene su origen en las medicinas que antiguamente se aplicaban a través de la piel. Ya en la Antigua Grecia eran utilizados los linimentos, emplastos y pomadas como medio para la administración de medicaciones. Durante el siglo XIX surgió la idea de que la piel era impenetrable para ciertos medicamentos. Esta tesis se mantuvo hasta el siglo XX, cuando se comprobó la posibilidad de administrar fármacos a través de la piel. Desde entonces y hasta la actualidad, se han desarrollado formas farmacéuticas de administración percutánea que han resultado ser realmente funcionales.

#### **Ventajas de los sistemas terapéuticos transdérmicos.**

- ❖ La piel es el órgano de más fácil acceso del cuerpo humano.
- ❖ Liberación de cantidades constantes de principio activo, con niveles sanguíneos uniformes y sostenidos.
- ❖ Liberación gradual y flujo controlado en el tiempo de máxima absorción, con posibilidad de eliminación del sistema de administración de forma instantánea.
- ❖ Eliminación del efecto de primer paso hepático, evitando su posible destrucción y/o formación de metabolitos causantes de efectos secundarios.
- ❖ Uso sencillo, indoloro, buena aceptación debido a la comodidad de la administración. Son especialmente útiles en pacientes que presentan alguna dificultad en la toma de medicamentos vía oral (problemas en la deglución, náuseas).
- ❖ Optimización de la adherencia al tratamiento, cumplimiento de la prescripción y mejora del cumplimiento posológico. Son especialmente útiles en pacientes que tienen dificultad en seguir/recordar la pauta posológica del medicamento de administración oral.
- ❖ Empleo de fármacos con vida media corta (6-8 horas) o con bajo índice terapéutico (concentración plasmática tóxica próxima a los niveles clínicos).
- ❖ Reducción de la frecuencia de administración y dosis y, como consecuencia, disminución de reacciones adversas.

### Inconvenientes de los sistemas terapéuticos transdérmicos.

- ❖ Lenta difusión del principio activo. El fármaco tarda un cierto tiempo en alcanzar el equilibrio en plasma, por ello, sólo se utiliza esta vía para tratar a pacientes crónicos.
- ❖ Imposibilidad de administrar principios activos que requieran altos niveles sanguíneos debido a la limitada absorción transdérmica.
- ❖ Reducido número de principios activos con posibilidad de atravesar la piel. Los sistemas transdérmicos sólo son útiles para fármacos que cumplen ciertas características:
  - Bajo peso molecular.
  - Solubilidad en lípidos y agua.
  - No iónicas.
  - Capacidad para atravesar la capa córnea.
  - Elevada potencia farmacológica.
  - Semivida de eliminación corta.
  - Ausencia de propiedades irritantes y sensibilizantes para la piel.
  - Estable a temperatura ambiente.
- ❖ Aparición de reacciones alérgicas en la zona de administración provocada tanto por el material del cual está formulada la forma farmacéutica (irritación, eritema, dermatitis) o por el principio activo que incorpora, en cuyo caso, pueden ser también localizadas en la zona de aplicación o incluso sistémicas.
- ❖ Se trata de sistemas que pueden resultar poco estéticos o incómodos en determinadas circunstancias.

### Estructura de la piel

En función de factores biológicos, fisicoquímicos y farmacológicos, la piel posee permeabilidad selectiva a distintas sustancias químicas que pueden alcanzar los capilares sanguíneos de la dermis a través de diferentes rutas, principalmente la intercelular.

La piel es el órgano más grande del cuerpo humano. Gracias a su composición, la función principal de la piel consiste en proteger al organismo frente a agentes externos. Además, se encarga de mantener la homeostasia de los fluidos, regular la temperatura corporal, establecer relaciones sensoriales y mantener la forma del cuerpo. Su estructura está formada por tres capas principales: la epidermis, la dermis y la hipodermis.

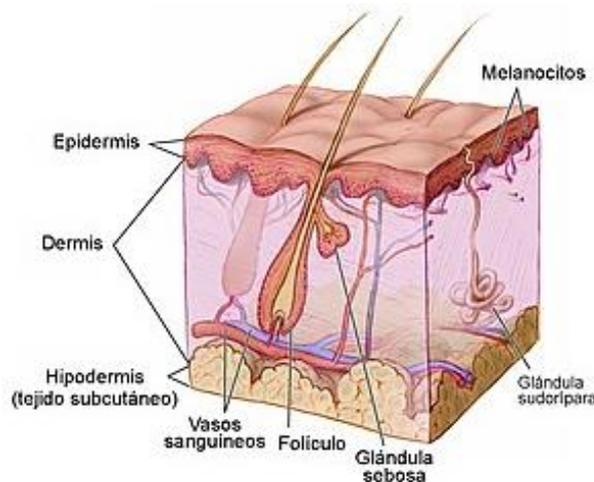


Imagen 1: Estructura microscópica de la piel humana.

- ❖ **Epidermis:** es la más externa. La mayor parte de las células que forman la epidermis son queratinocitos. Estos se originan en las células de la capa más profunda de la epidermis, denominada capa basal. Estos queratinocitos van madurando a medida que ascienden capas hacia el exterior y desaparecen en la capa más alta, el estrato córneo, en forma de células muertas que son reemplazadas por los nuevos queratinocitos que nacen en la capa basal. El **estrato córneo** es la capa más delgada y superficial y supone la principal barrera de penetración de agentes externos. Se trata de una capa relativamente impermeable y, si no está dañada, evita que las bacterias, virus y otras sustancias extrañas penetren en el organismo.  
En la epidermis también se encuentran los **melanocitos**. Se trata de células repartidas por toda la capa basal de la epidermis. Los melanocitos producen un pigmento llamado melanina, causante del color de la piel, aunque su función principal es la de filtrar la radiación ultravioleta del sol que daña el ADN produciendo numerosos efectos nocivos sobre la piel.  
Por último, encontramos en la epidermis las células de Langerhans, que forman parte del sistema inmunitario de la piel. Aunque estas células ayudan a detectar sustancias extrañas y defender al cuerpo de infecciones, también desempeñan una función importante en la aparición de alergias en la piel.
- ❖ **Dermis:** se encuentra debajo de la epidermis. Se trata de una capa delgada, formada por un tejido fibroso y elástico. La dermis está formada por vasos sanguíneos, vasos linfáticos, terminaciones nerviosas, glándulas sudoríparas (que mantienen a la piel en un pH de 5) y sebáceas y folículos pilosos.
- ❖ **Hipodermis:** es la más profunda, formada principalmente por grasa. Su función es aislar al organismo de la temperatura exterior, proporcionar relleno protector y almacenar energía.

De las tres capas estudiadas, la epidermis está íntimamente relacionada con los mecanismos de absorción percutánea. Entre los elementos que la componen, el estrato córneo es la primera superficie que entra en contacto con las sustancias farmacológicas y, por tanto, mayor relación tiene con la administración percutánea.

### Estructura del estrato córneo

El estrato córneo está formado por células aplanadas y restos de células situadas unas sobre otras fuertemente unidas por bicapas lipídicas. Está formado por 15 a 20 estratos celulares, de los cuales el último se va perdiendo por descamación.

El principio activo puede penetrar en la piel mediante diferentes rutas: intercelular, transcelular, transfolicular, vía glándula sebácea, vía glándula sudorípara y mixta; siendo entre ellas, la vía intercelular la más común.

La penetración del fármaco a través del estrato córneo es un proceso lento, por lo que supone el paso limitante en la absorción percutánea. Esto es debido a la geometría de la estructura interna de los corneocitos y la resistencia a la difusión de la estructura lipídica extracelular. Este proceso está seguido por una rápida difusión a través de la epidermis y la dermis. Ambos procesos se llevan a cabo por difusión pasiva.

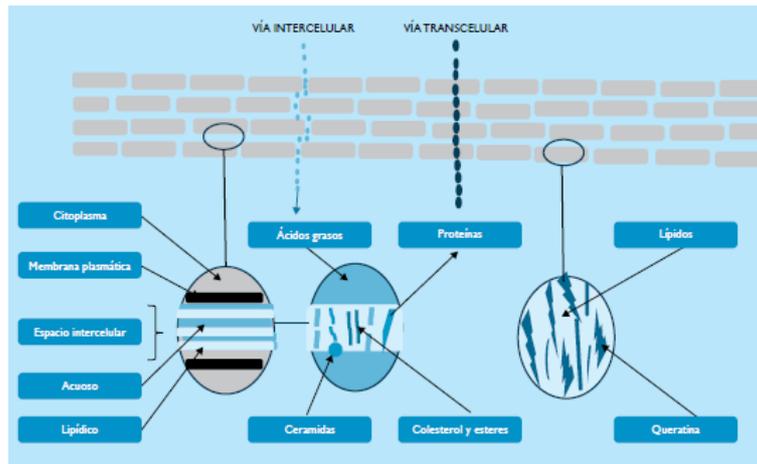


Imagen 2: Estructura del estrato córneo y vías de penetración.

En cualquier superficie cutánea la penetración cumple la *Ley de Fick*, que establece que la velocidad de difusión es directamente proporcional al coeficiente de difusión, al de reparto del principio activo y a la solubilidad del fármaco en el medio acuoso que rodea la membrana, siendo inversamente proporcional al grosor de la membrana a ser atravesada. Así pues, las zonas cutáneas más finas responderán mejor a la terapia transdérmica.

$$V = K \frac{A(C_1 - C_2)}{D}$$

- V= velocidad de difusión.
- K= coeficiente de reparto entre el estrato córneo y el vehículo del fármaco.
- A (cm<sup>2</sup> x seg<sup>-1</sup>) = superficie de absorción o coeficiente de difusión del fármaco en el estrato córneo.
- C1= concentración de fármaco en la fase externa, es decir, en el compartimento dador (superficie del estrato córneo).
- C2= concentración de fármaco en la fase interna, es decir, en el compartimento receptor (epidermis viable).
- D (cm)= espesor de la membrana.

El coeficiente de reparto "K", depende a su vez de varios factores:

- Tamaño o peso molecular.
- Forma.
- Grado de ionización.
- Liposolubilidad.

El flujo transcutáneo de compuestos a través del estrato córneo está relacionado, en proporción directa, con el gradiente de concentración y puede atribuirse a la difusión pasiva. Compuestos altamente lipofílicos, con bajo peso molecular, demuestran que tiene mayor intervalo de flujo a través del estrato córneo.

En ocasiones, no siempre estos condicionantes resultan suficientes para alcanzar el grado de permeabilidad deseado y hay que recurrir a técnicas que modifican la estructura del estrato córneo. Estos métodos consisten en la eliminación de lípidos mediante solventes orgánicos. Sin embargo, esta técnica es poco eficaz debido a la elevada tasa de recambio del estrato cutáneo y por tanto se trata de una medida transitoria y de baja efectividad. La mejor estrategia es la hidratación, pues incrementa el espesor vertical de la capa celular reduciendo su densidad y disminuyendo la resistencia a la difusión.

### **Etapas de absorción percutánea**

La piel constituye una barrera muy selectiva al paso de sustancias químicas, y el estrato córneo es el principal responsable de su control.

El flujo de moléculas a través de la piel depende además de la naturaleza de la sustancia, el coeficiente de reparto vehículo-piel y del coeficiente de difusión a través de la piel.

La absorción de los fármacos se produce en tres etapas:

1. Liberación del principio activo desde el vehículo y difusión dentro del sistema de administración hasta contactar con la superficie cutánea. Esta etapa depende de las características del principio activo y del sistema de dosificación.
2. Penetración y permeabilización en la capa córnea. La penetración del fármaco a través de la piel está condicionada por las propiedades del estrato córneo.
3. Paso a través de la dermis con acceso a la circulación sistémica.

### **Principales formas farmacéuticas de administración percutánea**

Los sistemas transdérmicos son formas de dosificación ideados para conseguir el aporte percutáneo de principios activos a una velocidad programada, o durante un periodo de tiempo establecido.

Existen diversas formas farmacéuticas de administración de principios activos por vía percutánea. Los más empleados son los parches adhesivos.

- ❖ **Parches transdérmicos.** Permiten el aporte percutáneo de principios activos a una velocidad programada o durante un tiempo establecido para su acción sistémica, siempre que la piel permanezca intacta. La liberación del fármaco desde el parche se realiza durante un periodo de tiempo que fluctúa entre 24 horas y una semana. Los parches permiten el uso de fármacos con un estrecho rango terapéutico, evitan la degradación a pH gástrico y su administración puede interrumpirse de manera inmediata.

Estos sistemas de dosificación son especialmente útiles en tratamientos de larga duración, ya que permiten un minucioso control posológico, con una liberación constante, sostenida y controlada de los principios activos que incorporan. Para ello, debe garantizarse que estos sistemas favorezcan la liberación del fármaco y su absorción a través de la piel hasta llegar al torrente sanguíneo.

Para ser considerados medicamentos, estos sistemas terapéuticos deben incorporar sustancias activas destinadas a tratar o prevenir alguna patología y/o restaurar, corregir o modificar una función biológica mediante una acción farmacológica, inmunológica o metabólica.

No se consideran parches transdérmicos y tampoco tendrán consideración de medicamentos todos aquellos parches cuya acción terapéutica tenga lugar mediante otro mecanismo de acción diferente (mecánico, físico...), en cuyo caso se clasifican dentro del ámbito de productos sanitarios. Tampoco se consideran parches medicamentosos todos aquellos que

tengan únicamente función estética, considerándose cosméticos o productos de higiene personal según el grado de absorción de los ingredientes incorporados.

Podemos dividirlos en dos familias principales, en función del tipo de transporte que utilizan: activo y pasivo.

Los parches medicamentosos que actúan facilitando el transporte **pasivo** de fármacos a través de la piel, lo hacen mediante difusión por los espacios intercelulares y en función de un gradiente de concentración. El paso limitante de la absorción percutánea es la transferencia del principio activo desde la superficie cutánea a través del estrato córneo. Otro factor que controla la penetración o velocidad de penetración es la densidad del medio de difusión.

Según el tipo de reservorio y el control de la liberación del principio activo encontramos tres tipos distintos de parches pasivos:

- **Parches transdérmicos tipo reservorio:** el fármaco se dispone en un reservorio o depósito, liberándose a través de una membrana polimérica porosa de permeabilidad selectiva, controlando de este modo la liberación del principio activo. Los distintos modelos difieren en el tipo de membrana que permite la difusión del principio activo.
- **Parches transdérmicos tipo matricial:** el principio activo está incluido uniformemente en una matriz polimérica hidrofílica o hidrofóbica, a partir de la cual se libera por un proceso de difusión siendo la diferencia principal con el modelo anterior la no existencia de una membrana semipermeable de control. En este caso el control de la liberación depende básicamente de los excipientes utilizados en la formulación de la matriz polimérica.
- **Parches transdérmicos mixtos:** también denominados sistemas microreservorio. Están provistos de múltiples reservorios incluidos en un polímero que permite su difusión.

En el caso de algunos fármacos, la permeabilidad a través de la piel es baja.

La hidratación, potenciada por la oclusividad que ofrece la aplicación del parche transdérmico, es hoy por hoy la mejor medida para aumentar la penetración ya que al incrementar el espesor, se reduce su densidad y disminuye la resistencia a la difusión. Por otro lado, el poder oclusivo del parche favorece un aumento de temperatura en la zona de aplicación, y con ello se refuerza termodinámicamente la difusión del fármaco.

Además, se han desarrollado nuevos sistemas que mejoran su penetración:

- ❖ **Profármacos** liposolubles que se convierten en su fármaco activo.

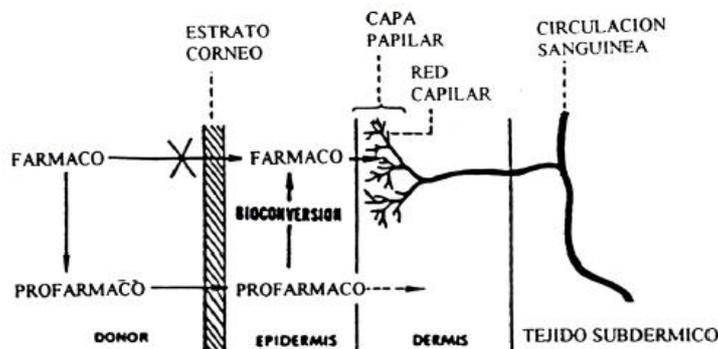


Imagen 3: Paso del profármaco a través del estrato córneo, conversión en fármaco y llegada al torrente circulatorio.

- ❖ **Promotores de la permeación** que modifican las propiedades de la piel como barrera, favoreciendo la penetración del principio activo. Ejemplos de dichos promotores son los terpenoides o ésteres propílicos del ácido mirístico y del ácido oleico. Estos compuestos incrementan la difusión de moléculas lipófilas o ionizadas y promueven la penetración, a través de la piel, de los fármacos antiinflamatorios esteroideos poco permeables como la hidrocortisona, de AINES como la indometacina, de esteroides estrogénicos como el estradiol, o de nitratos orgánicos como la nitroglicerina. El promotor debe ser incorporado en la capa del sistema transdérmico que se encuentra en contacto más íntimo con el estrato córneo.
- ❖ **Liposomas:** vesículas esféricas microscópicas con una estructura similar al estrato córneo. Consisten en capas lipídicas que rodean un núcleo hidrofílico y pueden transportar moléculas solubles en lípidos o agua. Los liposomas tienen la capacidad de incrementar la penetración del agente activo. Con respecto a otras formas farmacéuticas, la encapsulación en liposomas permite una mayor concentración del agente activo en los diferentes estratos de la piel que en la circulación sistémica, minimizando la toxicidad. Además, ofrece otras ventajas como una menor frecuencia de aplicación, menor duración de tratamiento, mayor aceptabilidad cosmética y reducción de irritaciones ya que permite la retención de agua.
- ❖ **Microgeles:** formas farmacéuticas de baja viscosidad, por lo que resultan útiles ya que se pueden aplicar en una zona de elevada área de superficie, son invisibles y se absorben rápidamente gracias a que están compuestos por una base hidroalcohólica combinada con potenciadores de la penetración.

#### **Sistemas terapéuticos transdérmicos asistidos eléctricamente**

- ❖ **Iontoforesis.** Se trata de una técnica de electroterapia reciente, aún en fase de desarrollo. Consiste en la administración de principios activos solubles ionizados a través de la piel mediante la aplicación de una corriente eléctrica de bajo voltaje. Es una técnica no invasiva que permite administrar fármacos de una forma controlada. Su mecanismo se basa en la colocación sobre la piel de dos electrodos que, por su orientación, hacen que un fármaco cargado, atraviese la piel a favor de un gradiente eléctrico al ser atraído por una carga distinta a la suya. Así, mediante una corriente continua directa se introducen iones activos en la epidermis y en las membranas mucosas. Además de todas aquellas moléculas ionizadas solubles en agua, también se mejora la administración de macromoléculas, como péptidos (LHRH, insulina), con esta técnica. Se puede usar para simular la secreción natural de hormonas, se puede usar la vía transpalpebral para una administración intraocular y también se puede usar con fines diagnósticos en diabetes mediante iontoforesis inversa (Gluco-watch biographer®), para diagnosticar la fibrosis quística o para comprobar la capacidad del endotelio de producir óxido nítrico.
- ❖ **Electroporación:** utiliza pulsos de alto voltaje y muy corta duración que consiguen perturbar la estructura de la piel de manera transitoria. Consigue crear temporalmente unos poros de naturaleza acuosa en las membranas celulares. Han sido usados para mejorar la permeabilidad de la piel frente a moléculas con diferentes coeficientes de liofilia, distintos tamaños y pesos moleculares.
- ❖ **Sonoforesis:** se refiere al uso de ultrasonidos para mejorar la distribución de fármacos por vía transdérmica. Dependiendo de la frecuencia usada, esta técnica se puede clasificar en sonoforesis de baja, media y alta frecuencia. Cuando las ondas de ultrasonidos se aplican sobre la piel, tienen la capacidad de aumentar la permeabilidad a través de varios mecanismos.

### Sistemas terapéuticos transdérmicos asistidos mecánicamente

- ❖ **Agujas microscópicas:** procedimiento mínimamente invasivo que produce el paso directo mediante micro proyecciones con agujas a través del estrato córneo creando microporos sin romper ni estimular nervios de tejidos profundos (sin dolor). El fármaco puede estar incluido en la microaguja, actuando como una matriz de liberación. Permiten administrar moléculas con un rango terapéutico amplio (macromoléculas, péptidos y DNA).

### Otros sistemas terapéuticos asistidos

- ❖ **Láser:** es una modalidad ablativa que tiene la capacidad de destruir las capas del estrato córneo, la epidermis y la dermis de una manera controlada. Como resultado, la capacidad de penetración de fármacos aplicados vía transdérmica aumenta considerablemente. Los más utilizados son el láser de dióxido de carbono que tiene una longitud de onda de 10,600 nm.
- ❖ **Magnetoforesis.** técnica física que permite el paso de los principios activos a través de la barrera cutánea aplicando un campo magnético externo. Los imanes se colocan fácilmente sobre la piel y no requieren una fuente de energía conectada a ellos. El campo magnético que generan no produce daños o efectos adversos cutáneos.
- ❖ **Radiofrecuencia:** técnica de electropermeabilización que consiste en la aplicación de pulsos de corriente eléctrica durante micro o milisegundos induciendo la formación reversible de poros acuosos en el estrato córneo.

### Principales fármacos utilizados vía transdérmica

Atendiendo a las características básicas demandadas a los principios activos que actualmente se administran mediante sistemas terapéuticos transdérmicos, mencionadas anteriormente, encontramos fármacos destinados a tratamientos crónicos o de larga duración, entre los que cabe destacar:

FÁRMACO	ACCIÓN FARMACOLÓGICA	INDICACIÓN
Rotigotina	Agonista dopaminérgico D3/D2/D1 no ergolínico.	Tratamiento enfermedad del Parkinson.
Ibuprofeno	AINE.	Antipirético, analgésico, antiinflamatorio.
Buprenorfina	Opioide.	Analgésico. Tratamiento dolor crónico.
Fentanilo	Agonista narcótico sintético opioide.	Analgésico y anestésico. Tratamiento dolor crónico.
Lidocaína	Anestésico local.	Anestesia local/tópica para intervenciones mínimas.
Testosterona	Hormona esteroidea sexual. Esteroide anabólico. Andrógeno.	Terapia hormonal sustitutiva. Deficiencia hormonal en varones, disfunción eréctil y disminución de la libido en mujeres.
Nicotina	Alcaloide estimulante.	Alivio de los síntomas de abstinencia durante el tratamiento para dejar de fumar.
Oxibutinina	Antiespasmódico.	Tratamiento Síndrome de la vejiga hiperactiva.

Rivastigmina	Inhibidor de acetilcolinesterasa.	de Tratamiento de Alzheimer.
Clonidina	Agonista $\alpha 2$ selectivo.	Antihipertensivo.
Escopolamina	Alcaloide tropánico. Antimuscarínico.	Prevención de náuseas y vómitos del mareo cinético en adultos. También se emplea para prevenir vómitos y mareos tras una cirugía y para el tratamiento de la sialorrea en pacientes discapacitados.
Norelgestromina/etinilestradiol	Anticonceptivos orales.	Anticonceptivo semanal.
Nitritos: Nitroglicerina, Isosorbide		Prevención de la angina de pecho.

En la fase de experimentación se encuentran sistemas que contienen otros fármacos, como la glibenclamida, verapamilo, meperidina, levonorgestrel, valproico, bleomicina...

### OBJETIVOS

El objetivo principal de este estudio consiste en conocer la evolución hasta la actualidad de las principales estrategias de vectorización de fármacos a través de la piel. Se trata, por tanto, de estudiar cuáles han sido los avances en las formas de aplicación de medicamentos empleados vía percutánea y cuáles son los métodos más utilizados hoy en día. Para lograr este objetivo principal, se establecen los siguientes objetivos específicos:

- Estudio de la estructura de la piel, sus diferentes capas y los mecanismos de paso de fármacos a través de ella.
- Conocer los principios activos y estrategias más empleadas para la administración de fármacos a través de la piel a lo largo de los últimos años.
- Observar los recientes avances en la vectorización de fármacos a través de la piel.

### MATERIAL Y MÉTODOS

En el presente estudio, se ha procedido a realizar una búsqueda bibliográfica de publicaciones en diferentes bases de datos científicas: Google Académico, PubMed y Science Direct. También se han consultado algunos libros en la Biblioteca Virtual de la Facultad de Farmacia UCM. Para realizar la búsqueda se han introducido en el buscador términos como: vía percutánea, absorción transdérmica, terapia transdérmica, parche transdérmico. Se han consultado artículos tanto en español como en inglés, principalmente acotados entre los años 2015 y 2020.

A partir de las búsquedas conseguidas, se empleó el programa Microsoft Excel para realizar las gráficas. En las gráficas se analizaron y ordenaron las publicaciones recopiladas para realizar un estudio acerca de los fármacos y formas farmacéuticas más empleados vía percutánea en los últimos 5 años, diferenciados según su grupo terapéutico.

Posteriormente, se ha realizado una tabla en la que aparecen los principales principios activos empleados vía percutánea, la terapia a la que se destina, la estrategia de formulación y las principales reacciones adversas que podemos observar en el empleo de estos fármacos.

## RESULTADOS Y DISCUSION

Este trabajo tiene una finalidad docente. La Facultad de Farmacia y el/la Tutor/a no se hacen responsables de la información contenida en el mismo.

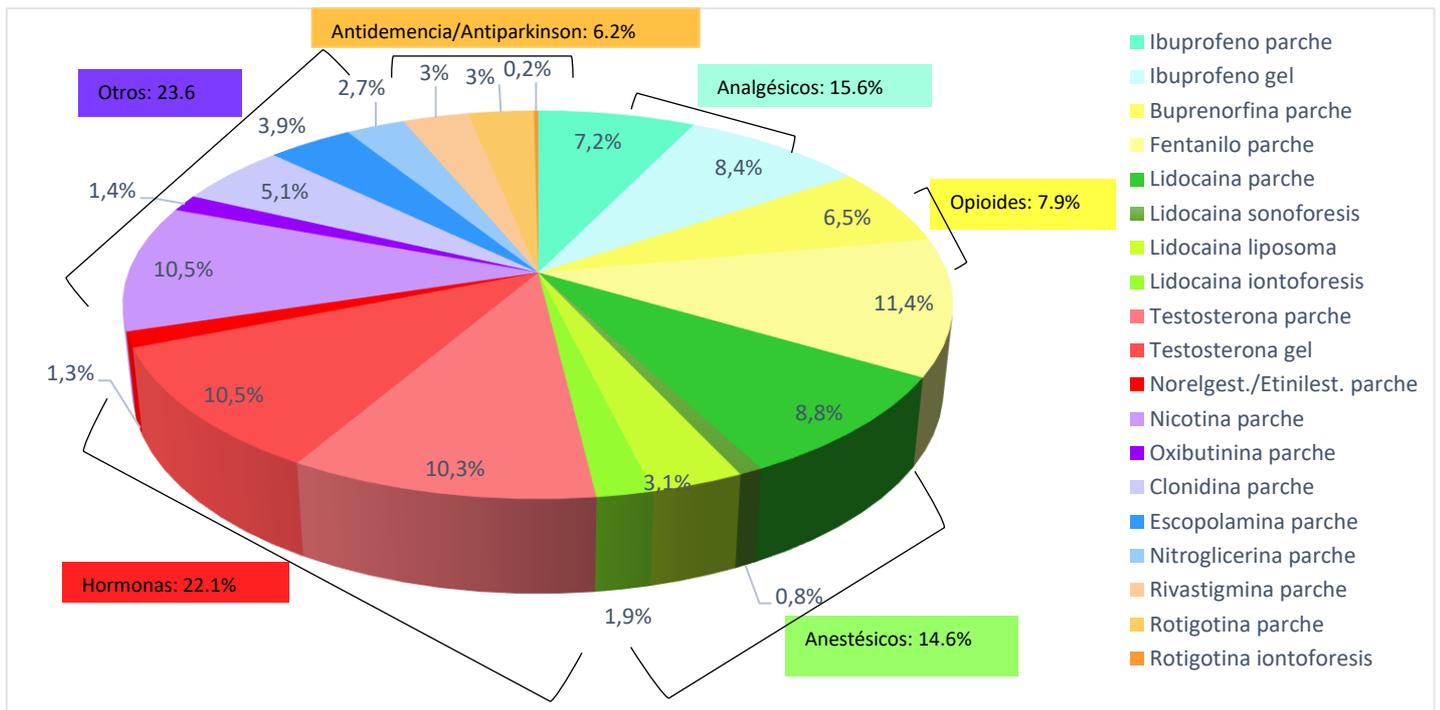


Gráfico 1: Estudio de los fármacos y formas farmacéuticas más empleados vía percutánea en los últimos 5 años, diferenciados según su grupo terapéutico.

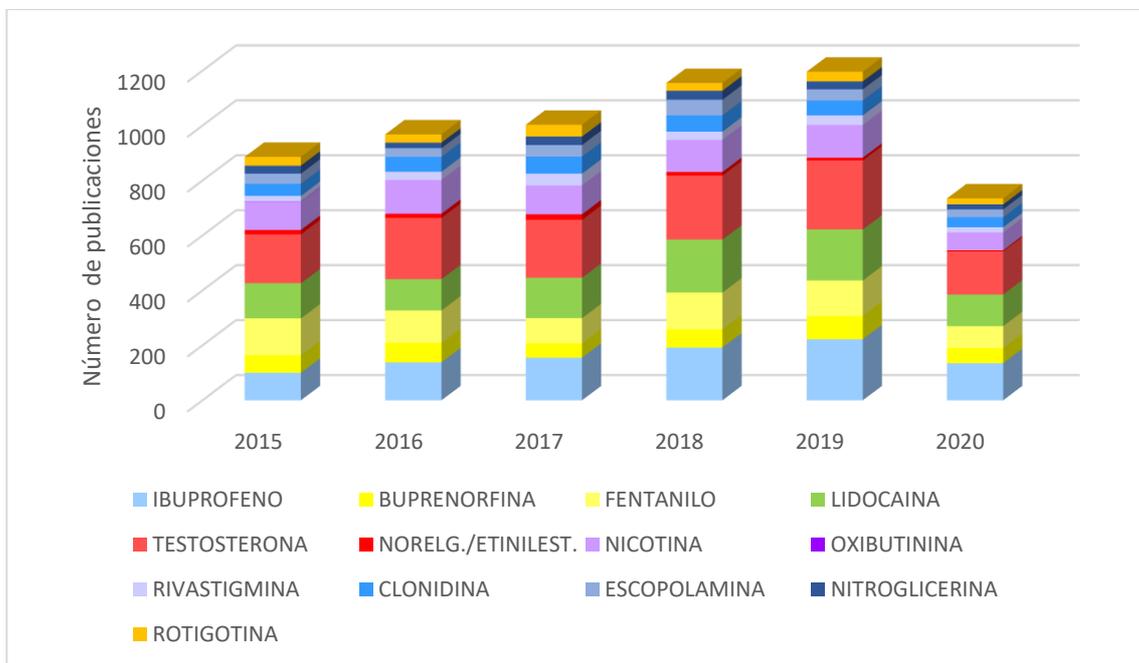


Gráfico 2: Estudio del número de artículos publicados entre 2015 y 2020 sobre los principales fármacos empleados vía percutánea.

En los últimos años la mayor parte de las nuevas aplicaciones se centran en la administración de fármacos para el tratamiento del dolor, que incluye el uso de analgésicos y opioides (el empleo de ambos supone un 23.5%).

La utilización de la vía transdérmica para la administración de opioides ha supuesto un avance en el tratamiento del dolor crónico por su eficacia y comodidad. La vía transdérmica adquiere más valor en el paciente geriátrico. El dolor crónico tiene una mayor prevalencia en edades avanzadas y junto al padecimiento de otras enfermedades crónicas obliga a la polifarmacia. Debido a esta razón, supone también un porcentaje importante el estudio de nuevas alternativas asociadas al envejecimiento como son la demencia y el Parkinson (6.2%). El desarrollo de nuevos sistemas terapéuticos se encamina hacia las nuevas necesidades terapéuticas, dentro de las que se encuentran los tratamientos hormonales con un 22.1%, dentro de los cuales se puede observar un creciente estudio del empleo de testosterona. Tanto en el empleo de analgésicos (Ibuprofeno) como hormonas (Testosterona), es muy significativo el creciente uso, en los últimos años, de ambos en forma de gel, con la finalidad de dar la solución más eficaz a los últimos retos terapéuticos. También es muy importante el estudio de anestésicos vía percutánea (14.6%), siendo el grupo del cual podemos estudiar el mayor número de formas farmacéuticas diferentes para un mismo fármaco.

FÁRMACO	FORMA FARMACÉUTICA	APLICACIÓN	EFFECTOS ADVERSOS	REFERENCIA BIBLIOGRÁFICA
Rotigotina	Parche	Un parche cada 24 horas. Dosis nominales: empezar con una dosis de 2 mg e incrementar 2 mg/semana hasta alcanzar dosis efectiva máxima de 8 mg (en 3-4 semanas). Se presentan en parches de 2, 4 o 6 mg.	Reacciones adversas dopaminérgicas: náuseas y vómitos (transitorios), cefaleas, somnolencia, mareos, sopor y reacciones cutáneas en el lugar de aplicación (eritema, dolor local, prurito).	(Woitalla et al., 2015)
	Iontoforesis	Se consiguen niveles plasmáticos de fármacos eficaces mayores que los de los sistemas de difusión pasiva convencionales. Se emplea Rotigotina junto con una sal de cloruro en una concentración de 1-140 mmoles/L, a pH de 4-4,65.		(Esteve et al., 2017)
Ibuprofeno	Parche	Liberación del fármaco durante 12 horas. Aplicar directamente en la zona donde se siente dolor. Los parches contienen microagujas con ibuprofeno sódico, que no causa irritación y penetra eficazmente en la piel disolviéndose rápido.	No se han descrito efectos adversos. Fármaco novedoso que evita los efectos secundarios que puede tener el ibuprofeno si se toma de forma continuada por vía oral.	(Marín LEbron, 2015)

	Gel	Gel de Ibuprofeno al 5%. 3 aplicaciones al día. Empleo durante periodos cortos; durante las exacerbaciones, es la indicación óptima para el tratamiento con gel.	Efectos adversos cutáneos: irritación dérmica, prurito (manos), aumento de dolor en los dedos, enrojecimiento, descamación y eczema. Otros efectos adversos: anexitis, dolor torácico.	(Widrig et al., 2007)
Lidocaína	Apósito adhesivo medicamentoso.	Parches de lidocaína al 4% o 5%. El parche contiene 700 mg de lidocaína de base acuosa. La profundidad del efecto depende de la aplicación: 3 mm si se aplica durante 60 min y 5 mm si es durante 120 min. Cubrir la zona dolorosa (máximo 3 apósitos al mismo tiempo, 1 vez al día hasta 12 horas).	No recomendado en pacientes < de 18 años.	(Corea et al., 2016)
	Sonoforesis	Contacto directo y onda continua. Colocar una pequeña cantidad de fármaco sobre la piel y agregar un gel de acoplamiento. Mover el cabezal en círculos concéntricos. Tratamiento: 5-10 min. El fármaco es capaz de penetrar hasta 6 cm.	Somnolencia, zumbidos y mareos. Según se incremente la dosis, se pueden producir convulsiones, coma y depresión respiratoria.	(Dunn et al., 2011)  (Rodríguez Pino et al., 2016)
	Liposomas	Crema de lidocaína liposomal al 4%. Esta preparación reduce o elimina el dolor a los 30 min de aplicación.	Irritación leve, enrojecimiento, picazón o erupción cutánea después de su aplicación.	(Latheeshjlal et al., 2019)
	Iontoforesis	Lidocaína al 4% con o sin adrenalina. Duración del efecto: 10-30 minutos. La profundidad es de 6,4 mm a 10 mm a los 60 minutos. Se debe usar un estimulador de baja	Efectos adversos leves o transitorios: prurito, eritema y urticaria, calor o frío local, dolor punzante, blanqueamiento de la	(Hasson & Barría, 2003)

		frecuencia o un galvanizador en corriente constante con una intensidad máxima de 15 a 25 mA y dos electrodos estándar por los que se aplica la corriente.	piel y sensación de quemadura.	
Buprenorfina	Parche	Liberación de fármaco durante 72 horas, en dosis de 20, 30 y 40 mg de p.a. Concentración mínima eficaz: 100 pg/mL. La fase de equilibrio se alcanza en torno a la 2ª-3ª aplicación. Una vez retirado el parche, el efecto dura hasta 24h. Reemplazar cada 3 días.	Reacciones adversas propias de los opioides (más frecuentes en pacientes oncológicos): náuseas y vómitos, estreñimiento. EA sobre el SN: mareo, somnolencia, cansancio, confusión. EA cutáneos sobre el lugar de aplicación. No recomendado en pacientes menores de 18 años.	(Taghizadeh et al., 2015)
Fentanilo	Parche	La concentración plasmática se mantiene durante 72 horas. Liberación constante durante 3 días.	Estreñimiento, náuseas, mareos, ansiedad, vómitos, sedación, prurito, sequedad en la boca, opresión torácica.	(Cai et al., 2015)  (Merivirta et al., 2015)
Testosterona	Parche	Cambio del parche una vez al día, preferiblemente por las tardes.	Reacciones alérgicas como erupción cutánea, picazón, urticarias, hinchazón de la cara, labios o lengua. Efectos adversos androgénicos como hirsutismo, acné o alopecia. Incremento de peso.	(Davis & - Jacobsen Sarah Wahlin, 2016)
	Gel	Aumento de los niveles de testosterona de una media de 234 a 500 ng/dl. Se consigue un aumento de la actividad sexual y desaparición de la disfunción eréctil.	Agrandamiento de los senos y/o dolor, menos deseo sexual, acné, depresión, cambios de humor, dolor de cabeza, ojos llorosos, picazón en la piel o piel seca, diarrea,	(Hadgraft & Lane, 2015)

			enrojecimiento o irritación de la piel.	
Nicotina	Parche	Dos opciones terapéuticas: parche de 16h y de 24h. En ambos se alcanza el nivel máximo en sangre a las 5-10h. Utilizados durante un periodo mínimo de 6-8 semanas y máximo de 12 semanas.	Efectos adversos en el lugar de aplicación: picor, eritema y quemazón. Otros efectos adversos: cefalea, náuseas, insomnio, disomías, vértigo.	(Sukphong et al., 2015)
Oxibutinina	Parche	2 parches semanales de 36 mg cada uno. Liberación nominal de 3.9 mg cada 24h.	Irritación local de la zona de aplicación.	(Bergón-Sendín et al., 2016)
Rivastigmina	Parche	Liberación continua del fármaco de 18-24h de duración. 4.6 mg/día inicialmente y paso a 9.5 mg/día (equivalente a la dosis más alta v.o.).	Efectos adversos gastrointestinales: náuseas y vómitos. En el lugar de aplicación: eritema, prurito, urticaria y trastorno de la pigmentación. Trastornos psiquiátricos, del SN. Intoxicación por rivastigmina: arritmias cardíacas graves (descenso colinesterasa plasmática).	(Juanema et al., 2019)
Clonidina	Parche	Duración del parche: 7 días.	Somnolencia, mareos, boca seca, cambios en el deseo/capacidad sexual, estreñimiento, dolor de cabeza. De atención médica: reacciones alérgicas, hinchazón de la cara, labios o lengua, ansiedad/nerviosismo, dolor en el pecho, depresión, pulso cardíaco rápido, irregular.	(Jiao et al., 2015)

Escopolamina	Parche	Uso limitado por el inicio de acción de 2h a 4h. Administrar la noche anterior o 4h antes de requerir el efecto. Se coloca el parche durante 24h - 3 días. El parche se sitúa detrás de la oreja.	Mareo, somnolencia, fatiga, boca seca y deterioro del alojamiento visual, incluyendo visión borrosa y midriasis.	(Quarracino et al., 2014)  (Oriol-López, 2013)
Nitritos (Nitroglicerina)	Parche	Dosis de inicio sugerida: 5 mg/día, aunque es conveniente usar el parche por periodos de 12h o 14h/día. Las concentraciones plasmáticas estables se logran a las 2h y disminuyen con una vida media de 1h tras retirar el parche. Disminución de la presión arterial sistólica y diastólica superior al 3% después de 24h-48h de tratamiento.	Efectos adversos más comunes: cefalea (30%-65% de los casos). Otros efectos adversos menos frecuentes: hipotensión, aumento de la frecuencia cardiaca, lipotimia, rubor, mareos, náuseas y vómito.	(Suárez-Torres et al., 2016)
Norelgestromina/ Etinilestradiol	Parche	La dosis recomendada es de un parche a la semana durante tres semanas consecutivas (21 días) seguido de una semana de descanso por ciclo. Cada parche consecutivo se debe aplicar en un sitio diferente de la piel para evitar una posible irritación, pero se puede poner en la misma zona anatómica.	Los efectos adversos más frecuentes fueron la mastalgia (22%), las cefaleas (21%) y las reacciones locales en el lugar de aplicación del parche (17%). Posible aparición de irritaciones en la piel, reacciones de fotosensibilidad y de fotoalergia.	(Murillo, 2017)

## CONCLUSIONES

Los avances galénicos experimentados durante los últimos años proporcionan a los sistemas empleados vía percutánea un gran potencial farmacológico. Estas innovadoras formas farmacéuticas permiten una liberación controlada y constante de los principios activos y facilitan enormemente el control posológico del medicamento por el paciente o personal sanitario a su cargo.

Especialmente, podemos resaltar ventajas psicológicas sobre la administración de opioides vía percutánea ya que esta vía de administración está ampliamente introducida y aceptada por la sociedad en general. Todo ello nos podría ayudar a vencer la gran reticencia que existe a la hora de prescribir opiáceos potentes como forma de tratamiento del dolor crónico en

pacientes no oncológicos. Sin embargo, son necesarios más estudios en este tipo de pacientes no oncológicos y con más larga duración, para poder efectuar una evaluación más correcta de los efectos secundarios que producen, así como la evolución de la tolerancia a largo plazo.

El reto actual consiste en encontrar la forma y condiciones que permitan incorporar a esta vía un mayor número de fármacos, en concentraciones adecuadas, para que ejerzan su actividad eficazmente. Modificar la permeabilidad de la piel, barrera de protección natural de nuestro organismo, mediante excipientes que sean capaces de favorecer la penetración o desarrollen una acción transportadora transdérmica es uno de los principales objetivos.

La iontoforesis, la electroporación, la sonoforesis (ultrasonidos), estructuras con microagujas, parches térmicos, láser... son algunas de las muchas técnicas en las que se está trabajando para poder aumentar el número de fármacos a administrar y mejorar su permeabilidad y absorción.

## BIBLIOGRAFÍA

---

Taghizadeh SM, Moghimi-ardakani A, Mohamadnia F. A statistical experimental design approach to evaluate the influence of various penetration enhancers on transdermal drug delivery of buprenorphine. *J Adv Res*. 2015. 6(2):155–162.

Jr JVP, Scholten W, Smith KJ, Leighton-scott J, Willis JC, Henning JE. The unique role of transdermal buprenorphine in the global chronic pain epidemic. *Acta Anaesthesiologica Taiwanica*. 2015. 53:71–76.

Quarracino C, Rey RC, Rodríguez GE. Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS): Monitoring and treatment. *Neurol Argentina*. 2014. 6(2):91–95.

Anmy D, Rodríguez C, Daysi D, Díaz S. Aplicación de la magnetoterapia en el hombro doloroso. Magnetotherapy of painful shoulder. *Revista cubana de Medicina Física y Rehabilitación*. 2009. 1(1):11–119.

Isla A, Mozas M, Cortázar JF, Arizmendi L, Manuel P, et al. Avances en el tratamiento farmacológico del dolor crónico. Opioides. *Gac Med Bilbao*. 2007. 104 (4):141–147.

Madison KC. 2003. Barrier Function of the Skin: “La Raison d’Être” of the Epidermis. *Invest Dermatol*. 2003. 121(2):231–241.

Tornero C, Herrera J, Molà O, Galván J. Buprenorfina transdérmica (Feliben®). Nueva opción terapéutica para pacientes con dolor moderado y severo. *Rev la Soc Esp del Dolor*. 2012. 19(6):301–309.

Boquet M, Ricart J. Carga asociada a la administración de rivastigmina transdérmica y a su presentación oral en cuidadores de pacientes con enfermedad de Alzheimer. *Pharm Care Esp*. 2012. 14(6):219–228.

Martínez Rodenas, F., Roura Moreno, J., Torres Soberano, G., & Vizitiu, A. Utilidad del parche cutáneo de hioscina en el tratamiento del sialoceles persistente posparotidectomía:

observación clínica. *Revista Española de Cirugía Oral y Maxilofacial*. 2016. 38(4): 243-244.

Jiao F, Zhang X, Zhang X, Wang J. Clinical observation on treatment of Tourette syndrome in Chinese children by clonidine adhesive patch. *Eur J Paediatr Neurol*. 2015. 20(1):80–84.

Dunn AM, Hofmann OS, Waters B, Witchel E. Cloaking malware with the trusted platform module. *Proceedings of the 20th USENIX Security Symposium*. 2011. p. 395–410.

Aparici M, Fernandez Gonzalez AL, Alegria E. Clonidina En El Tratamiento De La Deshabitacion Tabaquica. Comparacion Con Chicles De Nicotina. *Rev Clin Esp*. 1994. 194(6):453–456.

Cai B, Engqvist H, Bredenberg S. Development and evaluation of a tampering resistant transdermal fentanyl patch. *Int J Pharm*. 2015. 488(1–2):102–107.

Marín Lebron M del pilar. 2015. Estrategias De Vectorización De Fármacos a Través De La Piel. Revisión Bibliográfica. págs.5-8.

Widrig R, Suter A, Saller R, Melze J. Estudio clínico comparativo: gel de árnica frente a gel de ibuprofeno en el tratamiento tópico de la osteoartritis de la mano. *Rev fitoter*. 2007. 7(2):101–12.

Martínez F, Tur R, Rodriguez I, Devesa M, Coroleu B. Estudio comparativo de dos tratamientos de androgenización en mujeres con baja respuesta en FIV <40 años: Parche de testosterona en protocolo largo versus Letrozole en protocolo con antagonistas. *Rev Iberoam Fertil y Reprod Humana*. 2013. 30(1):1–6.

Hadgraft J, Lane ME. European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics Transdermal delivery of testosterone. *Eur J Pharm Biopharm*. 2015. 92(1):42–48.

Blesa González R, Boada Rovira M, Martínez Parra C, Gil-Saladié D, Almagro CA, Gobartt Vázquez AL. Evaluación de la conveniencia del cambio de vía de administración de rivastigmina en pacientes con enfermedad de Alzheimer. *Sociedad Española de Neurología*. 2011. 26(5):262–271.

Reñé R, Ricart J, Hernández B. Experiencia de uso y satisfacción con rivastigmina transdérmica en cuidadores de pacientes con enfermedad de Alzheimer de leve a moderada previamente tratados con rivastigmina oral a dosis altas. *Sociedad Española de Neurología*. 2014. 29(2):86–93.

Bergón-Sendín M, Pulido-Pérez A, Sáez-Martín LC, Suárez-Fernández R. Experiencia inicial con oxibutinina transdérmica en el tratamiento de la hiperhidrosis. *Actas Dermosifiliogr*. 2016. 107(10):845–850.

Rodríguez MJ, Aldaya C, De la Torre MR. Fentanilo transdérmico en el tratamiento a largo plazo del dolor crónico no oncológico. *Rev la Soc Esp del Dolor*. 2001. 8(1):3–10.

Barrio R, Roldán B, Martín-frías M. Inducción de la pubertad. *Esp endocrinol pesiatra*. 2015. 6(1):39–44.

Hasson A, Barría K. Iontoforesis: definición y aplicaciones en dermatología. *Unidad Docente Asociada Dermatología. Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago*.2003. 18(1):50–53.

Davis SR, Jacobsen Sarah Wahlin. Testosterone in women—the clinical significance. *Intra Med*. 2016. 11(3): 980-992.

Fernández-Carvajal J, Luz-Araujo H, Guerra-Velázquez M, Reyna-Villasmil E, Santos-Bolívar J, Torres-Cepeda D, et al. Lipid profile modifications in post-menopausal women treated with testosterone gel. *Endocrinol y Nutr*. 2012. 59(1):44–49.

Sukphong D, Rojanaratha T, Srivarnitpoom M, Sriwichupong C. Nicotine transdermal patch for smoking cessation using combination of hydrophilic and hydrophobic polymers as matrix film formers. *Asian J Pharm Sci*. 2015. 11(1): 207-208

Murillo N. Nuevos métodos anticonceptivos *INDEX*. 2017. 12(1):91–95.

Esteve V, Carneiro J, Salazar G, Pou M, Tapia I, Fulquet M, et al. Efectos de la rotigotina sobre la sintomatología , calidad de vida e higiene del sueño en el síndrome de piernas inquietas en hemodiálisis. *NEFROLOGÍA*. 2017. 38(1):79–86.

Woitalla D, Kassubek J, Timmermann L, Lauterbach T, Berkels R, Grieger F, et al. Parkinsonism and Related Disorders Reduction of gastrointestinal symptoms in Parkinson ' s disease after a switch from oral therapy to rotigotine transdermal patch : A non-interventional prospective multicenter trial. *Park Relat Disord*. 2015. 21(3):199–204.

Merivirta R, Pitkänen M, Alanen J, Haapoja E, Koivisto M, Kuusniemi K. Postoperative pain management with transdermal fentanyl after forefoot surgery: a randomized, placebo-controlled study. *J Pain Res*. 2015. 16(8):39-45.

Oriol-López SA. Profilaxis y tratamiento de la náusea y vómito postoperatorios. *Rev Mex Anesthesiol*. 2013. 36(SUPPL.2):363–374.

Salom MG, Jabaloyas JMM. Síndrome de déficit de testosterona y disfunción eréctil. *Arch Esp Urol*. 2010. 63(8):663–670.

Marcotegui F, Jefe R, Servicio DS, Hospital DF. *Sistemas terapéuticos transdérmicos. Boletín de informacion farmacoterapéutica de Navarra*. 1993. 1(3):1–6.

Latheeshjhal, L.; Phanitejaswini, P.; Soujanya, Y.; Swapna, U.; Sarika V.; Moulika G. Transdermal Drug Delivery Systems: An Overview. *Int. J. of PharmTech Res*. 2011. 3(4):2140-2148.

Proksch E, Brandner JM, Jensen J. The skin : an indispensable barrier. *Exp. Dermatol*. 2008. 17(1):1063–1072.

Juanena, Carolina, Pose, Darío, Sosa, Gustavo, Pose, Federico, Balzani, Martín, & Senattore, Valeria. Cardiovascular toxicity by rivastigmine transdermal patches. Two case report. *Revista Uruguaya de Cardiología*. 2019. 34(3): 173-183.

Rodríguez R, Daza P, Rodríguez MF. Uso de buprenorfina transdérmica en el alivio del dolor por cáncer. *Rev colomb anestesiol*. 2006. 34(4):253–257.

Corea F , Fumagalli A, Berloco M y col. Utilidad de la lidocaína tópica en el síndrome hombro-mano posterior a un accidente cerebrovascular. *Anuario (Fund. Dr. J. R. Villavicencio)*. 2016. 24(1):69-73.

Suárez-Torres, Ismael, Wilches-Durán, Sandra, Hernández, Juan Diego, Graterol-Rivas, Modesto, Contreras-Velásquez, Julio, Cerda, Marco, Garicano, Carlos, Effects of transdermal nitroglicerín patches on inflammation and vascular lesion biomarkers in preeclamptic patients. *Archivos Venezolanos de Farmacología y Terapéutica*. 2016. 35(2):42-46.

Rodríguez Pino, Ariel, Ortiz Vázquez, Daily, González Gáme, Soini, & Álvarez-Guerra González, Elizabeth. Eficacia de la magnetoterapia en pacientes ecuatorianos con síndrome de pinzamiento del hombro. *MEDISAN*. 2016. 20(6):753-760.