



**FACULTAD DE FARMACIA**  
**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

**TRABAJO FIN DE GRADO**

**TÍTULO:**

**Nuevos avances en tratamientos transdérmicos**

Autor: Rebeca San Román González

Fecha: 04/07/2020

Tutor: Paloma M. de la Torre Iglesias

# ÍNDICE

1. RESUMEN
  
2. INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES
  1. Revisión anatómica de la piel
  2. Vía transdérmica para administración de fármacos
  3. Sistemas terapéuticos transdérmicos usados en diabetes
  4. Sistemas terapéuticos transdérmicos usados en Alzheimer
  5. Sistemas terapéuticos transdérmicos usados en dolor crónico
  6. Sistemas terapéuticos transdérmicos usados en enfermedades mentales
  
3. OBJETIVOS
  
4. METODOLOGÍA
  
5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN
  - 5.1 Diabetes Mellitus
  - 5.2 Alzheimer
  - 5.3 Dolor crónico
  - 5.4 Enfermedades mentales: TDH y Depresión
  
6. CONCLUSIONES
  
7. BIBLIOGRAFÍA

## 1. RESUMEN Y ABSTRACT

Los tratamientos transdérmicos están en constante evolución con el fin de facilitar la administración de fármacos a través de la piel de la manera más segura y eficaz posible. Este trabajo recoge los nuevos avances que se han ido desarrollando en los últimos cinco años para tratar determinadas patologías: Diabetes mellitus, Alzheimer, dolor crónico y enfermedades mentales prevalentes como el Trastorno de Déficit de atención e Hiperactividad (TDH) o la Depresión. Se han seleccionado estas patologías porque, según la bibliografía, son las que más frecuentemente hacen uso de este tipo de tratamientos por los beneficios que conlleva y que serán explicados detalladamente.

Transdermal treatments are in constant development in order to facilitate drugs delivery through the skin in the safest and most effective way possible. this final degree project collects the new advances that have been developed in the last five years to treat certain pathologies: Diabetes mellitus, Alzheimer disease, chronic pain and some prevalent mental diseases like Attention Deficit Hyperactivity Disorder ADHD and Depression. These pathologies have been selected because, according to the bibliography, they are the ones that most frequently make use of this type of treatment due to the benefits that they entail and which will be explained in detail.

## 2. INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES

### 2.1 Revisión anatómica de la piel

La piel es el órgano más extenso de nuestro cuerpo y sin embargo, no fue pensada como posible vía de administración de fármacos hasta el siglo XX. Funciona como una barrera a toxinas, microorganismos y radiación ultravioleta además de protegernos frente a la pérdida de agua y electrolitos. El grosor de la piel varía con la raza, las condiciones climáticas y dentro de un mismo individuo según la región corporal. Desde fuera hacia dentro se distinguen las siguientes capas:

- **Epidermis:** es un epitelio plano poliestratificado y queratinizado que cubre la totalidad de la superficie corporal. Es la capa de la piel con mayor número de células y con una dinámica de recambio enorme. Presenta un espesor variable, con un valor medio de 0,1 mm, pudiendo alcanzar en zonas como las plantas de los pies y las palmas de las manos espesores de hasta 1 ó 2 mm. Es avascular, depende de los vasos sanguíneos de la dermis para oxigenación, metabolitos y eliminación de desechos metabólicos. A su vez, se subdivide en otras 5 capas:

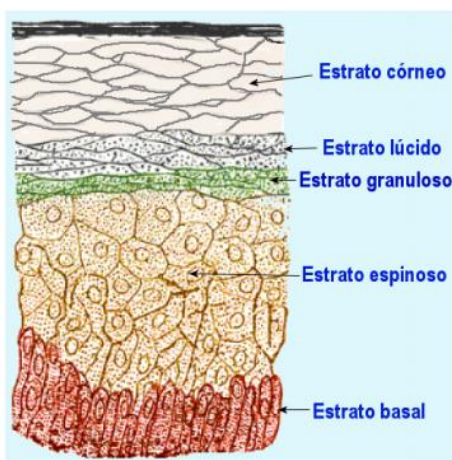


Figura 1: capas de la piel (1)

El Estrato córneo, es la capa más impermeable por lo que es la principal barrera de penetración. Es particularmente decisiva en la administración de macromoléculas. Al hidratarse, se hincha.

El resto de capas conforman lo que se denomina epidermis viable.

La Epidermis, se compone en un 80% de queratinocitos (con función protectora) pero en ella también encontramos otros tipos de células como los melanocitos (pigmentan la epidermis), las células de Langerhans (implicadas en la inmunidad) y las células de Merkel (implicadas en el sentido del tacto).

- Dermis: tiene la función de soporte y proporciona resistencia y elasticidad. La matriz extracelular está formada de colágeno, elastina y reticulina. Es un tejido vascularizado y su grosor máximo es de 5 mm. Se subdivide en dos capas: capa papilar y capa reticular.
- Hipodermis: su principal función es almacenar grasa, aislar térmicamente, proteger frente a golpes y proporcionar flotabilidad. No tiene un límite definido y está formada por tejido conectivo laxo y fibras que se anclan a la dermis fijando la piel a las estructuras subyacentes. Su espesor es variable y está formada por tejido adiposo. (1), (2)

## **2.2 Vía transdérmica para administración de fármacos**

El primer sistema transdérmico que se usó, fue en 1979 y consistió en un parche de escopolamina que duraba 3 días para tratar mareos por cinetosis. Desde ese momento, se ha intentado mejorar esta forma de administración hasta nuestros días. Los principales beneficios de esta forma de administración son:

- Mejora la adherencia al tratamiento siendo de gran utilidad en pacientes con ciertas condiciones médicas como dificultad para tragar o dificultad para seguir/recordar la pauta posológica del medicamento de administración oral. Además de reducir la frecuencia y magnitud de la dosis, también se reducen los efectos secundarios.
- Facilidad de uso. Los parches pueden aplicarse en la piel una vez al día o incluso una vez a la semana, simplificando el tratamiento a aquellos pacientes cuyo régimen de tratamiento incluye múltiples dosis diarias por vía oral.
- No hay efecto de primer paso y por tanto la biodisponibilidad es muy elevada y se evita la formación de metabolitos tóxicos.
- Posibilidad de eliminación del sistema de administración de forma inmediata.
- Es una vía no invasiva y puede ser autoadministrada
- Se consiguen niveles plasmáticos constantes y sostenidos en el paciente ya que se hace una liberación controlada por velocidad del principio activo. Esto conlleva un efecto terapéutico constante en el paciente y que se pueda usar con sustancias activas de vida media muy corta o con bajo índice terapéutico.

En cuanto a sus desventajas, destaca el reducido número de principios activos con posibilidad de atravesar la piel (deben tener un bajo peso molecular y, ser lipofílicas, estables químicamente y orgánicas), no son útiles con sustancias activas que requieran altos niveles sanguíneos, pueden aparecer reacciones alérgicas y a veces son poco estéticos o incómodos en ciertas circunstancias.

Actualmente, hay más de 20 sistemas de administración transdérmica aprobados en Estados Unidos. Estos incluyen parches para angina, hipertensión, alivio del dolor, náuseas, reemplazo hormonal y enfermedades del SNC.

En cuanto a los parches en sí, suelen constar de las siguientes partes:

- capa externa de recubrimiento impermeable que protege la formulación
- reservorio o matriz de principio activo y sustancias promotoras facilitadoras de la absorción del fármaco
- lámina adhesiva que permita su fijación a la piel
- otra capa protectora desprendible que deba retirarse antes de su aplicación.

Los parches medicamentosos que actúan facilitando el transporte pasivo de fármacos a través de la piel, lo hacen mediante su difusión por los espacios intercelulares y a favor de un gradiente de concentración. Las características fisicoquímicas del medicamento, de los excipientes y del propio estrato córneo serán los elementos limitadores tanto de la difusión como de la penetración del principio activo. Según el tipo de reservorio y el control de la liberación del principio activo, encontramos tres tipos de parches pasivos:

- Parches tipo reservorio: disponen de una membrana porosa polimérica de permeabilidad selectiva, a través de la cual el fármaco se libera del reservorio a la piel. Hay distintos modelos que difieren en el tipo de membrana que permite la difusión del principio activo.

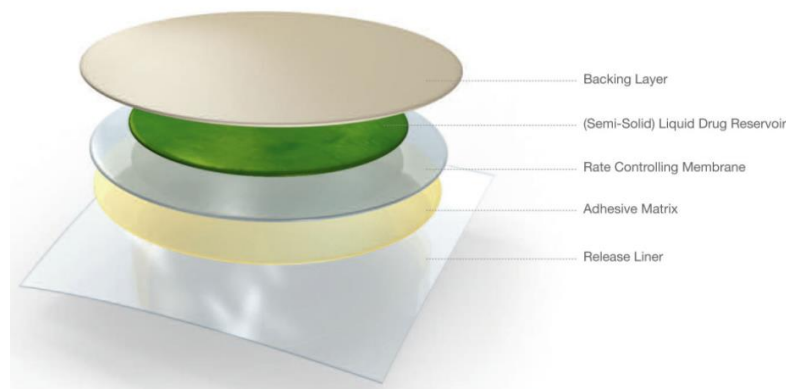


Figura 2: parche tipo reservorio (3)

- Parches transdérmicos tipo matricial: en este caso, el principio activo está incluido en una matriz polimérica de forma uniforme. Esta matriz puede ser hidrofóbica o hidrofílica y a partir de ella, se libera el principio activo por difusión. La principal diferencia con el parche tipo reservorio es que en este no hay una membrana semipermeable de control, sino que la difusión está controlada por los excipientes usados en la formulación de la matriz.

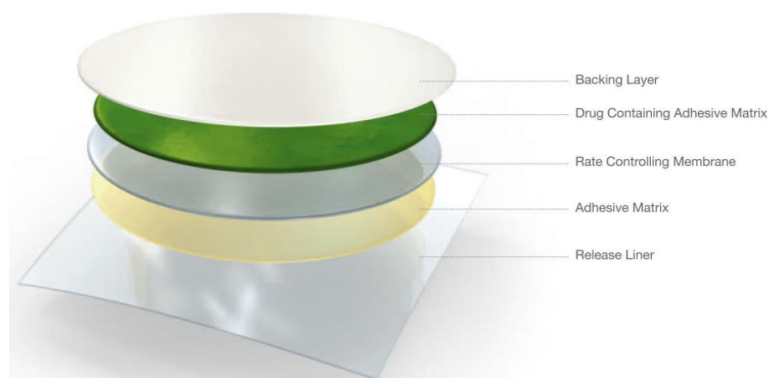


Figura 3: parche tipo matricial (3)

- Parches mixtos o micro-reservorios, tienen varios reservorios incluidos en un polímero que permite su difusión.

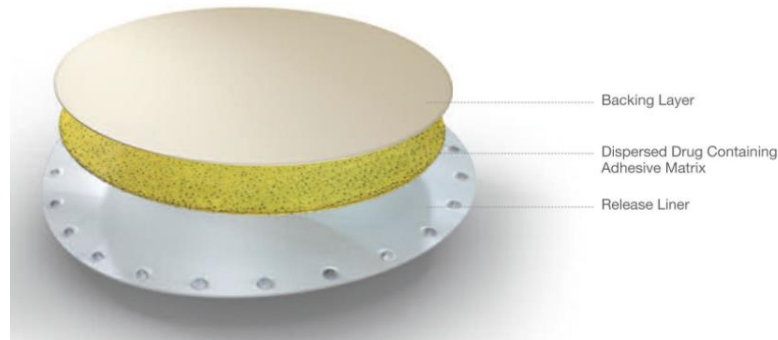


Figura 4: parche tipo mixto (3)

El proceso de liberación del fármaco, usando cualquiera de los parches anteriores, conlleva una primera difusión del fármaco desde el estrato córneo hasta la hipodermis, desde la cual puede incorporarse al torrente sanguíneo y ejercer su acción sistémica. Los principios activos pueden atravesar la piel de manera intercelular, transcelular, transfolicular o glandular. La penetración de estos principios activos va a depender principalmente del espesor del estrato córneo ya que, cuanto más fino sea este, mayor penetración. Por ello, la terapia será más eficaz si aplicamos el parche en zonas cutáneas más finas.

La hidratación conseguida por la oclusividad que proporciona el parche al ser aplicado sobre la piel, es a día de hoy la mejor técnica para aumentar la penetración. Además, esta oclusividad aumenta la temperatura de la zona reforzando termodinámicamente la difusión del fármaco. (4), (5)

A parte de los parches, hay otras técnicas más avanzadas para la administración transdérmica de principios activos que no penetran la piel humana. La diferencia que presentan con respecto a los parches, es que estos no emplean la difusión pasiva como método físico de transporte sino que hay un transporte activo. La técnica más conocida son las microagujas pero, hay otros muchos métodos que se desarrollaran a continuación. Para su estudio pueden dividirse en métodos químicos y métodos físicos:

- Métodos físicos:
  - **Microagujas:** es el método de administración transdérmica más común, junto con los parches. Consiste en un pequeño parche con agujas de tamaño micro asociadas que mejora la administración del principio activo a través de la piel, evitando los problemas más usuales que plantea esta vía. Actúan rompiendo la capa de piel creando micro-canales que conducen el fármaco directamente a la epidermis o a la zona más alta de la dermis desde donde pasa a circulación sistémica. Por eso, con este método podemos administrar macromoléculas que por difusión pasiva, no penetrarían. Además, presenta otras ventajas como un inicio más rápido de la acción terapéutica, mayor adherencia al tratamiento, fácil auto-administración y mayor eficacia. Se fabrican distintos tipos de microagujas: sólidas, degradables, de hidrogel, recubiertas y huecas.

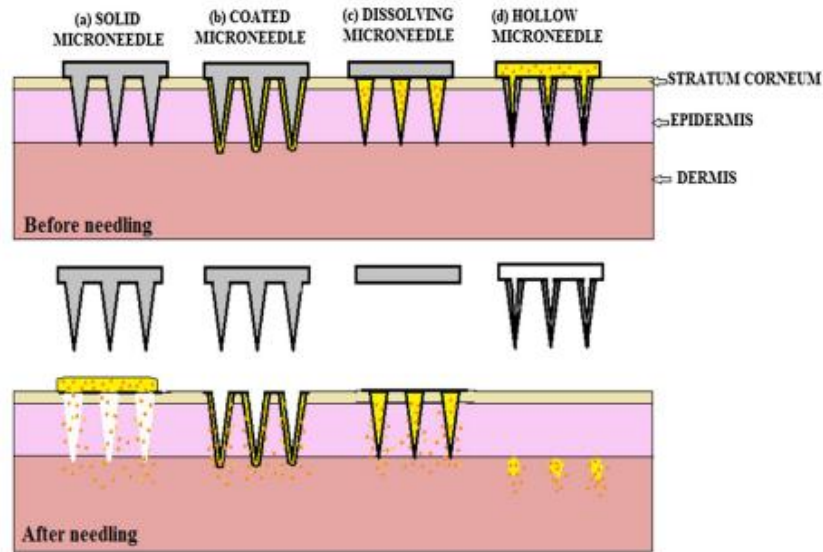


Figura 5: distintos tipos de microagujas (6)

- a) microagujas sólidas usadas para pre-tratar la piel. Administran el principio activo por difusión pasiva.
- b) microagujas recubiertas, se cubre la microaguja con la solución de medicamento;
- c) microagujas degradables hechas con polímeros o carbohidratos;
- d) microagujas huecas que se llenan con la solución de medicamento que después depositan en la dermis.

Se han empleado para administrar oligonucleótidos, vacunas, insulina e incluso cosméticos. Aún así, se necesitan más estudios para que puedan integrarse completamente en el comercio.

En cuanto a su composición, se han usado diferentes materiales para fabricarlas. Las primeras microagujas (1990) se hicieron con silicona, un material muy versátil pero caro y con un proceso de fabricación complejo. Además, se vio que podía provocar problemas de salud ya que podían partirse y permanecer en la piel restos de silicona. También se han usado metales, sobre todo acero inoxidable y titanio. Estos tienen buenas propiedades mecánicas y biocompatibilidad. Además, son suficientemente resistentes para no romperse. Otro material que se ha empleado ha sido la cerámica, Alúmina principalmente, aunque recientemente se ha creado una cerámica modificada orgánicamente (Ormocer) que se está usando bastante por su económico proceso de fabricación. El vidrio de sílice solo se emplea con fines de investigación.

Los carbohidratos se emplean sobre todo en microagujas degradables ya que el tiempo que tarda en disolverse el azúcar, regula el tiempo de administración. Sus ventajas son su bajo precio y su seguridad pero, tiene una desventaja y es que se degrada a altas temperaturas y eso dificulta su proceso de fabricación. Por último, también se han empleado polímeros que son menos resistentes que otros materiales pero son más duros que las cerámicas y el vidrio. (6)

- inyectores a chorro: son dispositivos sin agujas que conducen el líquido en el que se encuentra el principio activo a través de un orificio, creando una corriente

estrecha mediante alta presión, que penetra en la piel haciendo que el medicamento llegue a tejidos intradérmicos, subcutáneos o intramusculares. Estos inyectores tienen la ventaja de que al no tener agujas, reducen las lesiones producidas por las mismas. Además, se evita que estas agujas se usen mal o se reutilicen en países en vías de desarrollo. Esta técnica se ha empleado para administrar vacunas tanto activas como inactivas y se ha visto que la respuesta inmune generada es muy similar o incluso superior a la que se produce con las clásicas inyecciones. Sin embargo, los efectos adversos a nivel local suelen ser más frecuentes con los inyectores a chorro.

- Laser: se utiliza para la administración de macromoléculas y nanopartículas en la piel de una forma menos invasiva que las clásicas inyecciones. Su seguridad aún está en estudio. El daño que se produce en la piel se revierte tras pocas horas del tratamiento y se pueden administrar moléculas grandes.
- Iontoforesis: esta técnica usa una corriente de potencia media para liberar moléculas grandes y/o cargadas. Se colocan 2 electrodos en la piel para generar el potencial eléctrico entre la superficie de la piel y los capilares de abajo. Las moléculas terapéuticas, que están cargadas positivamente, son conducidas hacia los capilares y las moléculas con carga negativa, son transportadas a través de la piel hacia el electrodo negativo.
- Electroporación: a diferencia de la técnica anterior, en esta técnica no se aplica una constante corriente eléctrica de intensidad media durante horas sino que se usan corrientes cortas de alto voltaje. Esto hace que la estructura de la piel se rompa creándose micro-poros en la bicapa lipídica del estrato córneo. Estos micro-poros facilitan el transporte del principio activo a través de la piel. Es una técnica prometedora porque es una forma no invasiva de administrar macromoléculas de hasta 40 kDa de una forma rápida y/o pulsátil. Se han hecho estudios comparando esta técnica con las usuales de difusión pasiva y se ha visto que la electroporación, al ser una técnica más compleja, consigue una mayor administración de macromoléculas.
- Sonoforesis: crea orificios en la piel rompiendo la bicapa lipídica del estrato córneo. Se usa para administrar insulina, esteroides, antígenos y otras macromoléculas. Cuanto mayor es la frecuencia del ultrasonido empleado, más se dispersa el principio activo.
- Métodos químicos:
  - Promotores de la penetración: son agentes que se introducen en el estrato córneo interactuando con sus componentes. Esto hace que se incremente la permeabilidad de la piel de una manera temporal y reversible y por tanto, aumenta el coeficiente de difusión del principio activo. La mayoría pertenecen a los siguientes grupos: ácidos grasos, alcoholes, amidas, éster, azonas, hidrocarburos, terpenos, surfactantes, sulfóxidos y fosfolípidos. Casi siempre se utilizan asociados a un método físico ya que tienen un efecto sinérgico.
  - Péptidos biológicos: se han hecho estudios con interferón  $\alpha$ , péptido SPACE y TD-1. Todos han demostrado una mejora en la penetración del principio activo



a través de la piel. Sin embargo, este método es el que menos evidencias aporta porque aún queda mucho por investigar en este área. (7)

### **2.3 Diabetes mellitus:**

La Diabetes, es una enfermedad crónica caracterizada por una producción insuficiente de insulina por el páncreas (tipo I) o por la incapacidad de usar esa insulina efectivamente por el cuerpo (tipo II). Si esta patología no se controla, se produce una hiperglucemia que a largo plazo, daña gravemente muchos órganos y sistemas, sobre todo nervios y vasos sanguíneos. La prevalencia mundial de la diabetes en adultos (mayores de 18 años) ha aumentado del 4,7% en 1980 al 8,5% en 2014. (8) A día de hoy afecta a más de 415 millones de personas a nivel global y se cree que para 2030 será la séptima causa de muerte en el mundo. Se puede evitar o retrasar las consecuencias de la diabetes tipo II con deporte, dieta y revisiones periódicas pero, una vez que se desarrolla la enfermedad, es crónica y hay que tratarla por tanto, de por vida. De ahí, la importancia de desarrollar nuevos tratamientos farmacológicos que mejoren la calidad de vida de los que padecen la enfermedad. En la última década, los sistemas transdérmicos han ganado protagonismo en esta enfermedad ya que brindan esperanza en el tratamiento de la misma debido a sus ventajas. La principal ventaja es que sustituye a los métodos clásicos, en ocasiones invasivos, que requieren múltiples dosis al día y con los que hay más riesgo de sobredosis. Varios estudios han demostrado que los sistemas transdérmicos, mejora la calidad de vida del paciente así como el cumplimiento de la posología y la biodisponibilidad ya que no hay efecto de primer paso hepático como en el caso de la vía oral. Además, se mantienen niveles constantes de fármaco en sangre reduciendo el riesgo de sobredosis y de efectos adversos. (9) (10)

### **2.4 Alzheimer:**

El Alzheimer es una enfermedad neurodegenerativa crónica que suele comenzar lentamente y va empeorando con el tiempo. El principal síntoma es la pérdida de memoria a corto plazo pero hay otros como desorientación, trastornos del comportamiento y cambios de humor. Viendo los síntomas, podemos tener claras las ventajas de utilizar la vía transdérmica para la administración de fármacos. Cabe decir, que el Alzheimer a día de hoy no tiene cura por lo que en todo momento hablaremos de fármacos paliativos que retrasarán, en la medida de lo posible, el desarrollo de la enfermedad e intentarán mejorar la calidad de vida de la persona que lo padece. Los fármacos que se emplean con mayor frecuencia son los inhibidores de la acetilcolinesterasa que suelen administrarse por vía oral. La Rivastigmina es un ejemplo de este tipo de fármacos y posee muy buenas características para su administración por vía transdérmica ya que tiene una vida media corta, se requieren bajas dosis al día y bajo peso molecular. Además, si comparamos los parches con las cápsulas de Rivastigmina, observamos un mejor perfil de tolerancia así como mayor eficacia con los parches. Estos beneficios, se atribuyen principalmente a que no hay efecto de primer paso hepático, hay mayor cumplimiento del tratamiento y la liberación constante del principio activo hace que haya niveles constantes del fármaco en el organismo. Podemos utilizar este tratamiento para Alzheimer medio-moderado pero no se han demostrado efectos significativos en Alzheimer severo. Si se ha comprobado, que también puede usarse en pacientes con otra demencia asociada como Parkinson. (11), (12).

El mecanismo por el cual la Rivastigmina es útil frente a esta demencia, es el aumento de acetilcolina mediante inhibición reversible de su hidrólisis por la colinesterasa. El efecto de este principio activo puede disminuir según la enfermedad avanza y van disminuyendo las neuronas colinérgicas que funcionan de manera intacta. (13)

## **2.5 Dolor crónico:**

El dolor crónico, es una de las razones más comunes por las que los adultos buscan atención médica. Es una enfermedad muy incapacitante, restringe la movilidad de la persona e interfiere en las actividades diarias. Se relaciona con dependencia a los opioides, ansiedad y depresión. En conclusión, empeora significativamente la calidad de vida de las personas que lo padecen.

La frecuencia de dolor crónico en la población adulta española es muy elevada. La evidencia epidemiológica, ha demostrado que el dolor crónico es un problema generalizado de salud pública. Encuestas basadas en la comunidad estiman que el 15%-25% de los adultos sufren dolor crónico en algún momento de su vida, una cifra que aumenta al 50% en los mayores de 65 años. Un reciente estudio epidemiológico en España sobre dolor en las consultas de atención primaria muestra que un 30,9% de la muestra poblacional refería dolor crónico, con un alto componente neuropático. A pesar de la magnitud del problema y del interés médico, científico y social que supone la atención y el tratamiento de las personas con dolor crónico, éste es un problema infravalorado o tratado inadecuadamente. (14)

Muchas personas padecen este dolor en forma de migrañas. Las migrañas son cefaleas intensas e incapacitantes que impiden la vida rutinaria de la persona que las padece. Son de gran importancia en la salud pública ya que causan gran discapacidad y morbilidad en la población. Las migrañas están causadas por la activación de un mecanismo encefálico que conduce a la liberación de sustancias inflamatorias y causantes de dolor alrededor de los nervios y vasos sanguíneos de la cabeza y suelen aparecer en la pubertad, afectando principalmente a personas de entre 35 y 45 años. Es más frecuente en mujeres que en hombres ya que tiene influencia hormonal y es una enfermedad de carácter recurrente, a menudo durante toda la vida. Los episodios pueden darse desde una vez al año, hasta uno o varios a la semana y se caracterizan normalmente por cefalea y náuseas. (15)

## **2.6 Enfermedades Mentales:**

Hay muchas enfermedades o trastornos mentales con manifestaciones distintas. Afectan al estado de ánimo, sentimientos y comportamiento de las personas. Entre ellos se incluyen la depresión, las discapacidades intelectuales, el trastorno afectivo bipolar, la demencia, trastornos del desarrollo como el autismo y la esquizofrenia entre otras psicosis. La persona que padece una enfermedad de este tipo, se ve incapacitada para mantener relaciones sociales con los demás y realizar actividades rutinarias. Algunas pueden ser temporales pero otras son crónicas y de difícil tratamiento. La prevalencia de estas enfermedades aumenta continuamente con graves consecuencias a nivel socioeconómico y en el ámbito de los derechos humanos en todo el mundo. (16)

El Trastorno de déficit de atención e hiperactividad (TDH) es un trastorno del comportamiento que afecta sobre todo a niños y adolescentes. Varias revisiones sistemáticas indican que su prevalencia global está entre un 2 y un 7% y que mínimo un 5% adicional de niños, tiene dificultades significativas con hiperactividad, falta de atención e impulsividad de un nivel inferior al requerido para el diagnóstico de TDH. Estos datos están en aumento a pesar de que se cree que hay un elevado porcentaje de personas que lo padecen y no son diagnosticadas. A pesar de ser una enfermedad frecuente en niños y adolescentes, a veces persiste en la etapa adulta siendo un factor de riesgo para el desarrollo de otras patologías mentales además de ser un problema para el desarrollo intelectual y laboral de la persona que lo padece. (17)

La depresión es una enfermedad mental que ha aumentado exponencialmente su prevalencia en la población en los últimos años. Por ello, se están investigando nuevos tratamientos que favorezcan su cumplimiento, reduzcan los efectos adversos y consigan mejores resultados. El paciente que padece este trastorno presenta un cuadro de tristeza, desinterés, sentimientos de culpa o baja autoestima, trastornos del apetito y del sueño, cansancio y falta de concentración. Puede ser de larga duración o recurrente y afecta gravemente a la capacidad de llevar a cabo tareas rutinarias, laborales y académicas. (18)

### 3 OBJETIVOS

Este trabajo de fin de grado, tiene como principal objetivo estudiar los nuevos avances en el tratamiento de patologías prevalentes a nivel mundial como son la Diabetes mellitus, el Alzheimer, el dolor crónico y las enfermedades mentales más comunes como la Depresión y el TDH, por vía transdérmica. Para ello, se pretende hacer una detallada revisión bibliográfica de estudios, artículos y ensayos de los últimos 5 años (desde 2015) relacionados con fármacos que se administren por vía transdérmica para las patologías mencionadas anteriormente. Con la información recopilada, se hará un trabajo de síntesis para facilitar una visión de los avances, innovación y evolución que se ha producido en esta área en los últimos años.

### 4 METODOLOGÍA

Esta revisión bibliográfica ha sido llevada a cabo mediante la recopilación de información obtenida en las siguientes bases de datos: PubMed, Science Direct-Elsevier, Biblioteca complutense.

Para la búsqueda de información, se limitó del año 2015 al 2020. Para concretar más la búsqueda, se usaron las siguientes palabras clave: transdermal systems; Diabetes; Alzheimer; cronic pain; mental diseases.

La bibliografía se detalla siguiendo las normas de Vancouver para referenciar documentos científicos.

### 5 RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Tras realizar el estudio bibliográfico de diferentes artículos relacionados con tratamientos transdérmicos empleados en las patologías mencionadas, destacan los siguientes avances:

#### 5.1 Diabetes Mellitus

Actualmente se están estudiando diversas técnicas de administración transdérmica de insulina que sustituyan a las clásicas inyecciones:

- Iontoforesis: esta técnica, como ya se ha explicado anteriormente, usa una corriente de potencia media para liberar moléculas grandes y/o cargadas. Las moléculas terapéuticas, que están cargadas positivamente, son conducidas hacia los capilares y las moléculas con carga negativa, son transportadas a través de la piel hacia el electrodo negativo. La insulina está cargada negativamente en condiciones fisiológicas, por eso se hacen modificaciones en el pH o se usan transportadores para conseguir que ésta pase a circulación sanguínea.
- Electroporación: la insulina pasa a través de los micro-poros que se forman en la piel.
- Ultrasonidos (sonoforesis): se emplea una onda de sonido longitudinal con una frecuencia de unos 20 kHz. La fuerza mecánica que produce esta onda mejora la permeabilidad de la piel ya que induce la hipertermia o cavitación de la misma. Así se crea un orificio por el que pasa la insulina.

- Inyección a chorro: a pesar de que su nombre puede llevar a confusión, no emplea ninguna aguja como ya se explicó en la introducción. A diferencia de las jeringas sólidas, el inyector aplica una corriente estrecha de alta velocidad que contiene la insulina y que crea un minúsculo orificio por el que la insulina atraviesa la piel. (19)

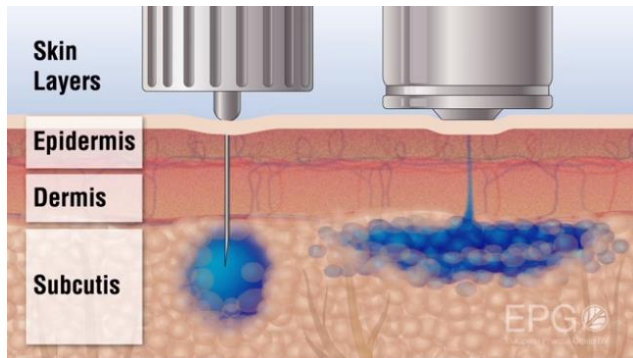


Figura 6: comparación entre las clásicas inyecciones (izquierda) y las inyecciones a chorro (derecha). (20)

- Microagujas: rompen el estrato córneo y llegan a la epidermis e incluso a la dermis donde se libera el principio activo. Su gran ventaja es que produce muy poco dolor. Los micro-canales que se crean se cierran rápidamente tras la retirada de la microaguja para evitar daño del tejido a largo plazo.

A día de hoy podemos encontrar productos que usan este sistema en el mercado. Un ejemplo es el V-Go de Valeritas que es un dispositivo de administración de insulina basado en esta tecnología. Se utiliza para diabetes tipo II y es portátil y desechable. Puede emplearse para administrar dosis de insulina para mantener unos niveles constantes de la misma en sangre o, en bolus a demanda. Este dispositivo combina las ventajas de los parches transdérmicos con la precisión y flexibilidad de las bombas electrónicas. El mecanismo es el siguiente: al activar el dispositivo, el sistema coloca bajo presión un fluido viscoso, personalizado para el paciente. Este fluido se encuentra en un compartimento diferente al del principio activo para evitar que entren en contacto. Una vez presurizado, el fluido pasa por un limitador de flujo y se acopla al pistón del cartucho donde se encuentra el principio activo. Esto hace que el cartucho se abra liberando la insulina a través de la microaguja que lleva incorporado. La cantidad de insulina que se libera depende de la presión que ejerza el fluido sobre el pistón. Por eso el fluido se personaliza para cada paciente, para que se libere la dosis prescrita.

Para la administración in bolus, el mecanismo es similar pero el paciente deberá pulsar el botón que lleva el dispositivo para este fin. (21)

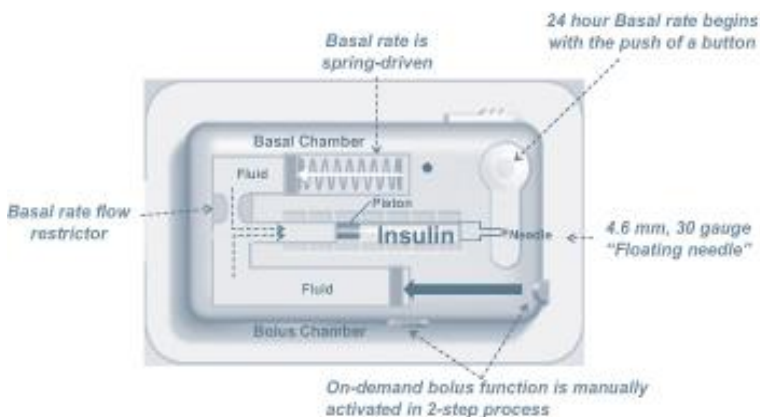


Figura 7: esquema del dispositivo V-Go de Valeritas (21)

Tabla 1: resumen de estrategias para administración transdérmica de insulina (19)

Estrategia	Enfoque	Ventajas	Inconvenientes
Potenciadores químicos	Rompen la estructura de la piel para favorecer la permeabilidad y favorecer la solubilidad del fármaco	Se incrementa la permeabilidad de la piel, la absorción de insulina.	Eficacia limitada, irradiación potente de la piel, no se controla exactamente la dosis administrada.
Iontoforesis o electroporación	Altera la permeabilidad de la pared celular	Se mejora la penetración por transporte pasivo y se controla estrictamente la descarga de insulina.	Lleva mucho tiempo, produce daño celular y no se controla exactamente la dosis administrada.
Ultrasonidos	Genera hipertermia para aumentar la permeabilidad de la pared celular	Se mejora la penetración por transporte pasivo y se controla estrictamente la descarga de insulina. Se reducen las reacciones inmunitarias.	Requiere dispositivos complejos, daña mucho la piel y no se controla exactamente la dosis administrada
Inyección a chorro	La descarga de insulina dentro de la piel se consigue con gas a alta presión.	Se incrementa la absorción de insulina ya que se dispensa en un área de la piel más amplia. Se reducen las reacciones inmunitarias	Provoca hematomas, sangrado y dolor por la alta presión.
Microagujas	Se insertan en la piel favoreciendo la permeabilidad de la misma o descargan la insulina directamente con agujas microescaladas.	Mejor eficacia de transporte ya que se introduce la insulina en la dermis directamente. Puede administrarse en casa. Permite controlar la tasa de liberación.	Se pueden romper las agujas, puede haber toxicidad asociada a los materiales empleados. Irradiación de la piel y/o infecciones de la piel.

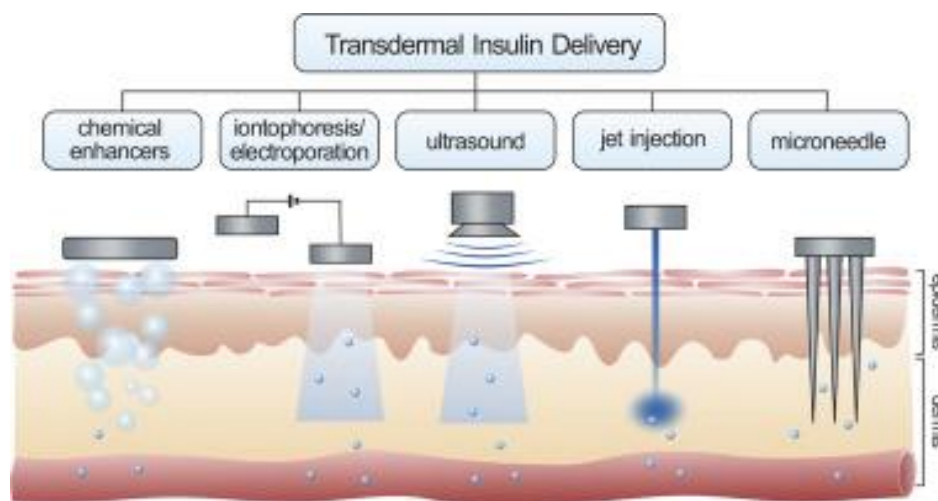


Figura 8: esquema gráfico de las distintas estrategias que se emplean para administrar insulina de forma transdérmica (19)

Estos nuevos tratamientos transdérmicos, han demostrado mejorar la calidad de vida de los pacientes al ser menos invasivos, aunque, también se ha visto que tienen grandes limitaciones a largo plazo. Por ello, se necesitan más estudios que mejoren estas técnicas.

### 5.2 Alzheimer

El tratamiento más empleado, como ya se adelantaba en la introducción, es el parche de Rivastigmina que se comercializa con el nombre de Exelon® y se aplica una vez al día sobre la piel, siempre a la misma hora. Se recomienda colocarlo en la parte superior o inferior de la espalda ya que así es más difícil que el paciente se lo quite. Es resistente al agua por lo que el paciente puede ducharse sin necesidad de retirar el parche. La dosis de inicio suele ser 4,6 mg /24h durante 4 semanas y si el paciente tolera el tratamiento, se aumenta a 9,5 mg/24h que es la dosis mínima efectiva para tratar un Alzheimer moderado. Después de otras 4 semanas con esta nueva dosis, se puede incrementar aún más a 13,3 mg/24h que es la dosis mínima para tratar eficazmente el Alzheimer severo. La dosis debe ajustarse en personas con problemas hepáticos o con un peso inferior a 50 kg. Si se interrumpe el tratamiento durante más de 72h, se debe reiniciar el tratamiento desde la dosis de inicio (4,6mg/24h). (5)

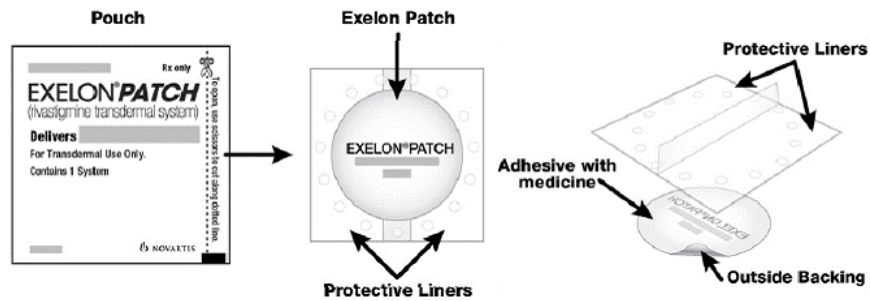


Figura 9: detalle del parche Exelon® (13)

Los efectos adversos detectados más frecuentes han sido: dermatitis por contacto, prurito y eritema. En Japón, tres farmacéuticos llevaron a cabo un estudio retrospectivo con 312 pacientes de la clínica médica Toki, diagnosticados con Alzheimer y tratados con parches de Rivastigmina, para estudiar esos posibles efectos adversos. Este estudio reveló los siguientes resultados:

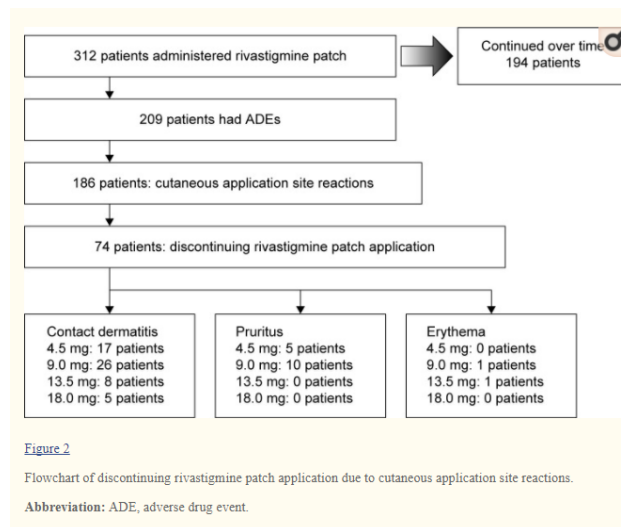


Figura 10: esquema de los resultados obtenidos en el estudio japonés (22)



Aproximadamente un 60% de los pacientes en estudio desarrollaron reacciones locales. Esto supone un problema en la adherencia al tratamiento e impide que se puedan administrar dosis eficaces ya que, como se ha explicado antes, la administración debe hacerse paulatinamente y si hay que interrumpir el tratamiento, se debe volver a la dosis de inicio que no es eficaz. Por tanto, se requieren nuevos estudios que investiguen sobre posibles modificaciones en el parche que reduzcan estos efectos adversos para que el tratamiento pueda ser eficaz.

También se han notificado otros efectos adversos como diarrea y vómitos, en un porcentaje superior a los notificados con el tratamiento por vía oral. Otro motivo más por el que a día de hoy aún no es la primera línea de tratamiento de estos pacientes.

Es importante tener presente el riesgo de interacciones de este tratamiento con fármacos colinomiméticos, anticolinérgicos, beta-bloqueantes y con el fármaco Metoclopramida. Si el paciente estuviese en tratamiento con cualquiera de los fármacos anteriores, este parche estaría totalmente contraindicado. (13)

A pesar, de las desventajas que aún presenta este nuevo tratamiento, es un primer paso para un tratamiento efectivo, que mejora la calidad de vida tanto del paciente como de los cuidadores y que en un futuro podría ser la primera línea de tratamiento de esta enfermedad tan prevalente para la que aún, solo hay tratamientos paliativos. (22), (23)

### 5.3 Dolor crónico

Un tratamiento común para esta patología son los parches de Buprenorfina. La Buprenorfina es un opioide semisintético mixto, muy lipofílico, que actúa sobre los receptores  $\mu$  y  $\delta$  como agonista y sobre los  $\kappa$  como antagonista (24). Los parches, que son de tipo matricial, pueden liberar entre 5 y 20  $\mu\text{g/h}$  de principio activo y están diseñados para llevarse durante 7 días. El tiempo medio para alcanzar niveles significativos de buprenorfina en sangre son 17h y para alcanzar la concentración máxima, 24-72h (25). Este parche debe aplicarse sobre la piel limpia y seca, en la parte exterior y superior del brazo o en la parte superior del pecho y se debe rotar de zona cada vez que se aplica dejando 21 días antes de aplicar el parche en la misma zona. Varios estudios han demostrado que estos parches son bien tolerados pero, hay que tener cuidado en pacientes con insuficiencia renal crónica o que están recibiendo hemodiálisis ya que, en ello no se alcanzan los niveles esperados en sangre. También están contraindicados en personas con depresión respiratoria significativa, ancianos con demencia y personas que están recibiendo otra medicación que, al igual que la buprenorfina, se metabolice por el citocromo P-450, ya que podrían interactuar. (5)

Es importante tener presente la posibilidad de que el paciente sufra adicción a opioides al utilizar este parche incluso a dosis pautadas por el especialista. Para evitar esto, la FDA propuso llevar a cabo un estudio a nivel individual, para ver el riesgo-beneficio del tratamiento en cada paciente que reciba este tratamiento (26).

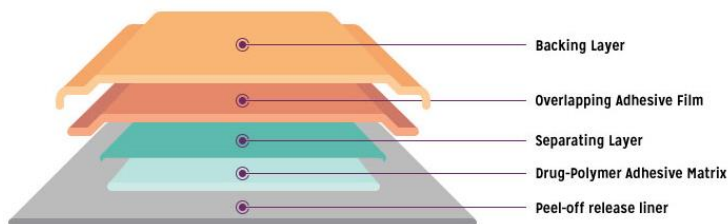


figura 11: disección del parche de Buprenorfina Butrans® (26)

Otra terapia por vía transdérmica que se emplea para esta patología, son los parches de Fentanilo. El Fentanilo es un opioide sintético potente con efecto analgésico, que se une a receptores mu como agonista. Es muy lipofílico, tiene un bajo peso molecular, vida media corta y se elimina rápidamente (24). Existen 2 tipos de parches de Fentanilo, uno es de tipo reservorio (Duragesic®) y el otro es de tipo matricial (Mylan®). Ambos están disponibles en 5 dosis diferentes (12,25,50,75 y 100 µg/h) y están diseñados para durar 72h tras su aplicación (27). Están contraindicados en pacientes que no suelen tomar opioides, tengan íleo paralítico o depresión respiratoria. Tampoco pueden emplearse en pacientes que estén siendo tratados con inhibidores de la MAO, por riesgo de Síndrome Serotoninérgico (28). Los parches tipo reservorio tienen mayor riesgo de fuga y los de tipo matricial son más propensos a aumentar la dosis absorbida, produciendo sobredosis. Ambos son sensibles al aumento de calor pudiendo producirse sobredosis con cualquiera de los dos. (5)

Otro tipo de parches más recientes pero que están demostrando grandes beneficios para el tratamiento del dolor crónico, son los parches de lidocaína, un anestésico local de tipo amida. La FDA ha aprobado 2 tipos de parches: Lidoderm® (solo contiene lidocaína) y Synera® (además de lidocaína, tiene tetracaína) pero, solo se emplea el primero para este fin. Los parches Lidoderm® miden 10x14 cm y tiene una capa adhesiva de Lidocaína que se aplica sobre la zona más dolorosa de la piel durante 12h cada 24h. La absorción del principio activo se relaciona con la duración de aplicación y la superficie sobre la que se aplica el parche. Este parche, ha sido aprobado por la FDA para tratar neuralgia postherpética y se ha clasificado como medicamento huérfano para el tratamiento de neuropatía diabética. El mecanismo por el que la lidocaína alivia el dolor neuropático consiste en el bloqueo no selectivo de canales de sodio en nociceptores dañados. Además, estos parches se están estudiando para su uso en otros síndromes de dolor crónico como una alternativa a los parches de opioides ya que producen menos efectos adversos y no crean dependencia (5). Es importante tener en cuenta que puede interactuar con anestésicos locales y fármacos antiarrítmicos. Tampoco se recomienda este tratamiento en personas que tengan daño hepático porque tienen más riesgo de sobredosis al metabolizar la lidocaína de forma deficiente. (29)

En cuanto a las migrañas, se han diseñado parches de Sumatriptan, un agonista de serotonina indicado para el tratamiento agudo de esta patología. No está indicado para prevenir la migraña sino para tratarla. Su mecanismo de acción consiste en unirse al receptor 5-HT<sub>1B/1D</sub> localizado en los vasos sanguíneos intracraneales y en nervios del sistema trigeminal, dando lugar a una vasoconstricción e inhibición de la liberación de neuropéptidos pro-inflamatorios.

Como ya se explicó en la introducción, las migrañas cursan con vómitos y náuseas que dificultan su administración por vía oral y por eso, es tan ventajoso su uso en forma de parches transdérmicos. El parche de Sumatriptán, comercializado como Zecuity®, es unidosis y solo puede emplearse una vez. Este parche utiliza la técnica de iontoforesis por lo que emplea una pequeña corriente eléctrica para liberar el principio activo a través de la piel a una velocidad de 6,5 mg cada 4 horas. Se recomienda su aplicación en la parte superior del brazo y una vez colocado, se debe presionar el botón para activarlo. El parche se debe llevar 4 horas aproximadamente o hasta que el indicador (luz roja) que viene incluido en el parche se apague. No es resistente al agua.





Figura 12: parche de Sumatriptán Zecuity® (30)

Su eficacia ha sido demostrada en distintos estudios, pero se necesitan más que comparen su eficacia con la de otras formas de administración de este fármaco ya que los efectos adversos de este tratamiento pueden ser graves. (5)

Un estudio clínico comparó la efectividad de administrar Sumatriptán mediante esta técnica y por vía oral a las 2 horas de haber recibido el tratamiento, encontrándose los siguientes resultados:

Tabla 2: resultados del estudio comparativo entre el uso de Sumatriptán por vía oral vs transdérmica (30)

	Vía oral	Vía transdérmica
sin dolor de cabeza	18%	9%
sin náuseas	84%	63%
sin sensibilidad auditiva	55%	39%
Mejora del dolor de cabeza	53%	29%
sin sensibilidad a la luz	51%	36%

#### 5.4 Enfermedades mentales: TDH y depresión

##### TDH:

Para tratar este trastorno por vía transdérmica, se han diseñado unos parches de metilfenidato, comercializados como Daytrana® que son los primeros sistemas transdérmicos que se han desarrollado específicamente para pacientes pediátricos. Se aplican en la piel antes o durante el despertar y se retiran unas 3h después de que el efecto vaya a concluir (suelen permanecer en total 9h en la piel). Como normalmente son pacientes pediátricos, la principal ventaja de estos parches es que los cuidadores no tienen que estar tan pendientes de darles la medicación además de que salva las dificultades para tragar que pueden tener estos pacientes si son muy pequeños. El parche es de tipo matricial, contiene una mezcla racémica de D- y L-enantiómeros de Metilfenidato y la dosis liberada dependerá del tamaño del parche, el sitio de aplicación (suele ser en la cadera) y el tiempo que se lleve puesto. Hay 4 tamaños distintos (10,15,20 y 30mg) diseñados para permanecer en la piel 9 horas, aunque se pueden quitar antes si se necesita una dosis menor. Su eficacia se ha comprobado con éxito en niños de 6-12 años y adolescentes de 13-17 años. A pesar de sus beneficios, tiene un efecto adverso importante que se alertó en julio de 2015 por el ministerio de salud de Panamá y que es la leucoderma química. Esta reacción adversa consiste en una despigmentación irreversible de la piel en la zona donde se ha colocado el parche. Por ello, en la alerta se hacía una llamada a los cuidadores y a los propios pacientes para que controlasen que no se producía ya que en ese caso, debían retirar el parche inmediatamente. (5), (31)

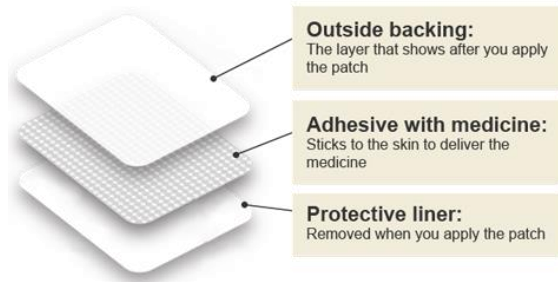


figura 12: disección del parche Daytrana® (32)

Actualmente, se está estudiando el fármaco Dexmedetomidina (S-enantiómero de la Medetomidina) como otro posible tratamiento transdérmico para este Síndrome. Este principio activo es un agonista  $\alpha_2$ -adrenérgico y por tanto induce sedación, relajación muscular y analgesia. Se emplea normalmente como sedativo en unidades de cuidados intensivos y para anestesiarse pacientes entubados, o no entubados, que requieran sedación para una cirugía o para intervenciones cortas. Ahora, se está estudiando darle un nuevo uso fabricando parches de este fármaco que puedan emplearse en TDH, trastornos del sueño como insomnio y trastornos de ansiedad. Su eficacia aún está por demostrar, pero hay esperanzas de que los efectos que causa la dexmedetomidina a nivel central sean útiles para estas patologías. (33)

#### Depresión:

El tratamiento que se ha empleado por excelencia para tratar esta patología, han sido los inhibidores de la MAO por vía oral. El problema de este tratamiento es su interacción con ciertos alimentos que contienen tiramina ya que esta se metaboliza por la MAO<sub>A</sub> que, al estar inhibida por estos fármacos, no se degradaba y provocaba crisis hipertensivas muy graves. Para salvar este efecto adverso se han desarrollado parches de Selegilina, un inhibidor de la MAO. La ventaja que tiene este parche es que inhibe selectivamente a la MAO; es decir, permite la inhibición de la MAO<sub>A</sub> y de la MAO<sub>B</sub> en el SNC, mientras que limita la inhibición de la MAO<sub>A</sub> en la mucosa intestinal y el hígado. Por tanto, no se producen esas crisis hipertensivas tan graves en el caso de tomar alimentos con tiramina (34). Estos parches comercializados como Emsam®, están disponibles en 3 dosis: 6,9 y 12mg cada 24h. con la dosis más elevada, no está suficientemente probado que no haya interacciones con la tiramina y, por tanto, la FDA recomienda restringir su ingesta. (5)

## 6 CONCLUSIONES

Los tratamientos transdérmicos están en continua evolución y desarrollo por las ventajas que ofrecen. Sin embargo, queda mucho trabajo por delante hasta que puedan ser ampliamente comercializados y empleados como primera línea de tratamiento. Por tanto, es necesario seguir investigando formas nuevas para mejorar estas técnicas que sin duda, brindan esperanza a personas que padecen enfermedades crónicas con pocos tratamientos disponibles o con tratamientos incómodos o invasivos.

## 7 BIBLIOGRAFÍA

1. Merino Pérez J, José M, Borge N, De E, Piel LA. FISIOLOGÍA GENERAL LA PIEL: ESTRUCTURA Y FUNCIONES.
2. Transdérmica DY. FACULTAD DE FARMACIA UNIVERSIDAD COMPLUTENSE TRABAJO FIN DE GRADO ÚLTIMOS AVANCES EN ABSORSIÓN.
3. Transdermal Therapeutic Systems [Internet]. [citado 17 de abril de 2020]. Disponible en: <https://ltslohmann.de/en/technology/transdermal-therapeutic-systems/>

4. Vol. 29.Núm. 5. Septiembre 2015 | Revista Internacional de Andrología [Internet]. [citado 24 de abril de 2020]. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-revista-internacional-andrologia-262-sumario-vol-29-num-5-X0213932415X25308>
5. Stevens JR, Justin Coffey M, Fojtik M, Kurtz K, Stern TA. The Use of Transdermal Therapeutic Systems in Psychiatric Care: A Primer on Patches. Psychosomatics [Internet]. 2015;56(5):423-44. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.psych.2015.03.007>
6. Waghule T, Singhvi G, Dubey SK, Pandey MM, Gupta G, Singh M, et al. Microneedles: A smart approach and increasing potential for transdermal drug delivery system. Biomed Pharmacother [Internet]. 2019;109(October 2018):1249-58. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.10.078>
7. Münch S, Wohlrab J, Neubert RHH. Dermal and transdermal delivery of pharmaceutically relevant macromolecules. Eur J Pharm Biopharm. 2017;119:235-42.
8. Mathers CD, Loncar D. Projections of Global Mortality and Burden of Disease from 2002 to 2030. Samet J, editor. PLoS Med [Internet]. 28 de noviembre de 2006 [citado 24 de abril de 2020];3(11):e442. Disponible en: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pmed.0030442>
9. Ng LC, Gupta M. Transdermal drug delivery systems in diabetes management: A review. Asian J Pharm Sci [Internet]. 2020;15(1):13-25. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ajps.2019.04.006>
10. Diabetes [Internet]. [citado 17 de abril de 2020]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/diabetes>
11. Malaiya MK, Jain A, Pooja H, Jain A, Jain D. Controlled delivery of rivastigmine using transdermal patch for effective management of alzheimer's disease. J Drug Deliv Sci Technol [Internet]. 2018;45(November 2017):408-14. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2018.03.030>
12. Duthey B. Background Paper 6.11 Alzheimer Disease and other Dementias. 2013.
13. Exelon Patch (Rivastigmine Transdermal System): Uses, Dosage, Side Effects, Interactions, Warning [Internet]. [citado 26 de mayo de 2020]. Disponible en: <https://www.rxlist.com/exelon-patch-drug.htm#medguide>
14. De Sanidad M. Unidad de Tratamiento del Dolor Estándares y recomendaciones de calidad y seguridad INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN 2011 [Internet]. [citado 24 de abril de 2020]. Disponible en: [www.mspsi.gob.es](http://www.mspsi.gob.es)
15. Cefaleas [Internet]. [citado 1 de junio de 2020]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/headache-disorders>
16. Trastornos mentales [Internet]. [citado 17 de abril de 2020]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/mental-disorders>
17. Sayal K, Prasad V, Daley D, Ford T, Coghill D. ADHD in children and young people: prevalence, care pathways, and service provision. Vol. 5, The Lancet Psychiatry. Elsevier Ltd; 2018. p. 175-86.
18. OMS | Depresión [Internet]. [citado 24 de abril de 2020]. Disponible en: <https://www.who.int/topics/depression/es/>
19. Zhang Y, Yu J, Kahkoska AR, Wang J, Buse JB, Gu Z. Advances in transdermal insulin delivery. Adv Drug Deliv Rev [Internet]. 2019;139:51-70. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.addr.2018.12.006>
20. Needle vs InsuJet™ Nozzle injection - YouTube [Internet]. [citado 23 de abril de 2020]. Disponible en: <https://www.youtube.com/watch?v=WHlktQxeogQ&feature=youtu.be>
21. S-1/A [Internet]. [citado 17 de abril de 2020]. Disponible en: <https://www.sec.gov/Archives/edgar/data/1445274/000119312515083177/d761228ds1a.htm>

22. Osada T, Watanabe N, Asano N, Adachi Y, Yamamura K. Adverse drug events affecting medication persistence with rivastigmine patch application. *Patient Prefer Adherence*. 2018;12:1247-52.
23. Fish P V., Steadman D, Bayle ED, Whiting P. New approaches for the treatment of Alzheimer's disease. *Bioorganic Med Chem Lett* [Internet]. 2019;29(2):125-33. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2018.11.034>
24. Andresen T, Upton RN, Foster DJR, Christrup LL, Arendt-Nielsen L, Drewes AM. Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Relationships of Transdermal Buprenorphine and Fentanyl in Experimental Human Pain Models. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* [Internet]. abril de 2011 [citado 24 de mayo de 2020];108(4):274-84. Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1742-7843.2010.00649.x>
25. Butrans® (buprenorphine) Transdermal System Advisory Committee Briefing Materials For Joint Meeting of the Anesthetic and Analgesic Drug Products Advisory Committee and Drug Safety and Risk Management Advisory Committee On [Internet]. 2017 [citado 24 de mayo de 2020]. Disponible en: <http://www.fda.gov/Drugs/NewsEvents/ucm456973.htm>
26. Patch Application & Disposal | Butrans® (buprenorphine) Transdermal System CIII [Internet]. [citado 26 de mayo de 2020]. Disponible en: <https://butrans.com/dosing/administration.html>
27. Prodduturi S, Sadrieh N, Wokovich AM, Doub WH, Westenberger BJ, Buhse L. Transdermal delivery of fentanyl from matrix and reservoir systems: Effect of heat and compromised skin. *J Pharm Sci*. 1 de mayo de 2010;99(5):2357-66.
28. Fda, Cder. CENTER FOR DRUG EVALUATION AND RESEARCH Approval Package for: 19-813/S044 CENTER FOR DRUG EVALUATION AND RESEARCH.
29. Lidoderm (Lidocaine Patch 5%): Uses, Dosage, Side Effects, Interactions, Warning [Internet]. [citado 26 de mayo de 2020]. Disponible en: <https://www.rxlist.com/lidoderm-drug.htm#overdosage>
30. About ZECUITY | A Patch System for Migraine [Internet]. [citado 18 de junio de 2020]. Disponible en: <https://dev.zecuity.com/about-zecuity>
31. Alerta de metilfenidato [Internet]. [citado 17 de abril de 2020]. Disponible en: [http://minsa.gob.pa/sites/default/files/alertas/alerta\\_de\\_metilfenidato.pdf](http://minsa.gob.pa/sites/default/files/alertas/alerta_de_metilfenidato.pdf)
32. Daytrana® (methylphenidate) | ADHD medication [Internet]. [citado 26 de mayo de 2020]. Disponible en: <https://www.daytrana.com/>
33. Methods and compositions for treating attention deficit hyperactivity disorder, anxiety and insomnia using desmedetomidina transdermal compositions.
34. Why the Transdermal Delivery of Selegiline (6 Mg/24 Hr) Obvi... : *Journal of Psychiatric Practice*® [Internet]. [citado 24 de mayo de 2020]. Disponible en: [https://journals.lww.com/practicalpsychiatry/Citation/2006/05000/Why\\_the\\_Transdermal\\_Delivery\\_of\\_Selegiline\\_\\_6.6.aspx](https://journals.lww.com/practicalpsychiatry/Citation/2006/05000/Why_the_Transdermal_Delivery_of_Selegiline__6.6.aspx)