



**FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

**TRABAJO FIN DE GRADO
TÍTULO: DESARROLLO GALÉNICO DE
FORMULACIONES I. PARCHES
TRANSDÉRMICOS.**

Autor: Sandra García Pérez

Fecha: Julio 2020

Tutor: Susana Torrado Durán

ÍNDICE

1	RESUMEN.....	3
2	INTRODUCCIÓN.....	3
2.1	VÍAS DE ACCESO DEL FÁRMACO A TRAVÉS DE LA PIEL	4
2.2	SISTEMAS TERAPÉUTICOS TRANSDÉRMICOS	5
2.2.1	Antecedentes.....	5
2.2.2	Sistemas de administración transdérmica empleados hasta el momento:	5
3	OBJETIVOS.....	8
4	MATERIAL Y MÉTODOS	8
5	RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	9
5.1	Reacciones adversas más frecuentes a los sistemas terapéuticos transdérmicos:	9
5.2	Parches transdérmicos comercializados actualmente:.....	11
5.3	Tendencias Actuales.....	15
5.4	Diagnóstico de la dermatitis alérgica de contacto:.....	16
5.5	Recomendaciones al paciente	16
6	CONCLUSIONES.....	17
7	BIBLIOGRAFÍA.....	18

1 RESUMEN

Los parches transdérmicos o Sistemas Terapéuticos Transdérmicos (SST) forman parte de los llamados sistemas de liberación controlada. Se trata de formas farmacéuticas destinadas a ejercer un efecto terapéutico en el paciente tras su liberación y penetración a través de la piel. Esto permite una liberación controlada y sostenida del fármaco y un mayor control posológico.

Dichas formas farmacéuticas se utilizan sobre todo en pacientes con enfermedades crónicas para administrar fármacos empleados en tratamientos prolongados, ya que permiten la obtención de niveles plasmáticos constantes y sostenidos, así como una reducción del efecto del primer paso y un mayor cumplimiento de la posología. Sin embargo, se han encontrado casos que relacionan el uso de los parches transdérmicos con la aparición de reacciones adversas cutáneas, como pueden ser: la dermatitis de contacto alérgica y la dermatitis de contacto irritativa. El diagnóstico y la detección del origen de estas respuestas nocivas es importante puesto que se relacionan con un mayor abandono del tratamiento por parte del paciente.

El presente trabajo tiene como objetivo dar a conocer los últimos avances en estos sistemas, los parches transdérmicos comercializados actualmente en España, los excipientes utilizados y la relación existente entre el empleo de dichos excipientes y la aparición de reacciones adversas.

2 INTRODUCCIÓN

La piel es el órgano de mayor extensión del cuerpo y asume múltiples e importantes funciones. Resulta impermeable a la penetración de algunos compuestos químicos, cumpliendo una función protectora frente a sustancias químicas nocivas y microorganismos patógenos, permitiendo el mantenimiento de un estado de salud adecuado. Además de esta función, en determinadas condiciones, la piel permite la penetración de fármacos a través de la barrera cutánea.

En la *figura 1* se puede ver la estructura de la piel. La capa más superficial de la piel, la **epidermis**, es un tejido epitelial constituido por queratinocitos y células dendríticas. Los queratinocitos están formados por estructuras de unión denominadas puentes intercelulares y cumplen varias funciones, entre las que destaca la producción de queratina^[1]. Las células dendríticas engloban a los melanocitos, encargados de la producción de melanina, así como las células de Langerhans, encargadas de la presentación de antígenos. La **dermis** se sitúa por debajo de la epidermis y está constituida por sustancia fundamental, células y tejido conectivo.
[1]

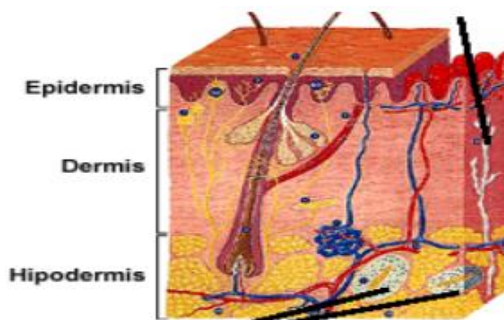


Figura 1. Estructura de la piel. (Peyrefitte, 1995) ^[34]

Existe una zona de separación entre la dermis y la epidermis denominada capa germinativa que se prolonga hacia el exterior hasta alcanzar el **estrato córneo**. La función del estrato córneo es muy importante ya que al estar constituida por células queratinizadas (denominadas corneocitos), constituye una barrera protectora frente al paso de sustancias nocivas. Por esta razón, los principios activos presentes en las formulaciones deben presentar unas propiedades determinadas que permitan su paso a través de esta barrera protectora. Por otro lado, dichos corneocitos se encuentran unidos a lípidos celulares que, debido a su polaridad, permiten el mantenimiento de la hidratación de la piel por retención de agua. [2]

Por último se encuentra la **hipodermis**, constituida por células adiposas. Dicha estructura se comporta como un depósito de grasa y agua y cumple una importante función termorreguladora.

El conocimiento de la estructura de la piel es fundamental para comprender los mecanismos y las vías de acceso de las sustancias activas a través de la misma.

2.1 VÍAS DE ACCESO DEL FÁRMACO A TRAVÉS DE LA PIEL

Los principios activos pueden atravesar la piel por dos vías principales: la vía transepidérmica (atravesando los espacios intercelulares) y la vía transapendicular (atravesando folículos pilosos y glándulas sudoríparas). La primera es la más común.

Dentro de la vía transepidérmica, las sustancias pueden penetrar a su vez por otras dos vías: la intercelular y la transcelular. La mayoría de las sustancias difunden a través de los intersticios celulares del estrato córneo.

La penetración de sustancias cumple **la ley de Fick**, por la cual se determina que el flujo es inversamente proporcional al espesor de la piel. [3]

$$J = \frac{\Delta C \cdot D \cdot A}{h}$$

Donde:

- **J** es el flujo.
- **ΔC** es la diferencia de concentración a ambos lados de la membrana.
- **A** es el área de superficie de la membrana.
- **D** es el coeficiente de difusión.
- **h** el espesor de la membrana.

Este hecho se debe tener en cuenta en aquellas zonas de la piel donde el espesor del estrato córneo sea menor, debido a que será en esas zonas donde la penetración del medicamento será mayor. Paralelamente, se deben tener en cuenta las características de los principios activos y de los excipientes, ya que no todos son capaces de atravesar esta barrera cutánea con la misma facilidad y rapidez. Deben cumplir las siguientes características: bajo peso molecular, permeabilidad cutánea, solubilidad en agua y lípidos, adecuado coeficiente de partición, estabilidad química y ausencia de sustancias altamente irritantes para la piel. [4]

Los **Sistemas Terapéuticos Transdérmicos (STT)**, que se presentan en la siguiente sección han podido ser desarrollados como formas farmacéuticas de acción sistémica y liberación prolongada debido a la función fisiológica de absorción transdérmica de la piel y a la capacidad de los principios activos para difundir a través de esta.

2.2 SISTEMAS TERAPÉUTICOS TRANSDÉRMICOS

2.2.1 Antecedentes

El primer Sistema Terapéutico Transdérmico fue diseñado en el año 1979. Se trató de un parche transdérmico de escopolamina para el tratamiento de la cinetosis. Posteriormente se han seguido desarrollando nuevos parches con multitud de principios activos para el tratamiento de distintas patologías. Estos sistemas permiten administrar principios activos a la velocidad necesaria para lograr una concentración plasmática constante y mantenida en el tiempo^[5]. Los parches transdérmicos son utilizados sobre todo en pacientes con enfermedades crónicas y en fármacos que precisan de una administración oral muy frecuente, es decir, los fármacos de vida media corta. Como todos los sistemas, presentan ventajas e inconvenientes, algunos de los cuales se presentan a continuación.

Ventajas de los Sistemas Terapéuticos Transdérmicos ^[5]:

- Se evita el efecto del primer paso hepático.
- Se evita la degradación intestinal.
- Se puede mejorar la absorción utilizando potenciadores de la penetración transdérmica.
- Se logran concentraciones séricas constantes.
- Se trata de una técnica menos invasiva e indolora.
- Mejor aceptación por parte del paciente lo que asegura un mayor cumplimiento del tratamiento en comparación con otras formas farmacéuticas.

Inconvenientes de los Sistemas Terapéuticos Transdérmicos ^[6]:

- Limitación de su uso con determinados fármacos (moléculas de elevado peso molecular).
- Posibilidad de aparición de reacciones adversas cutáneas.
- Posibilidad de efecto metabólico presistémico en la piel.
- Toxicidad del parche una vez retirado*.

** Se retira el parche cuando la liberación del principio activo ya no es constante, pero en el propio parche todavía queda una gran cantidad de principio activo.*

2.2.2 Sistemas de administración transdérmica empleados hasta el momento:

1) Sistemas de primera generación:

Son los denominados parches transdérmicos. Se trata de formas farmacéuticas de tamaño variable, que contienen uno o varios principios activos. Son aplicados sobre la piel limpia e intacta desde donde el principio activo difunde atravesando la barrera cutánea hasta llegar a circulación general ^[7]. Dentro de este grupo encontramos:

- 1.1) Sistemas matriciales: Están constituidos por un disco polimérico de grosor y área variable donde se encuentra el principio activo disperso homogéneamente. Desde allí se va liberando por difusión de forma controlada ^[7]. El adhesivo puede encontrarse en la matriz o en una capa adhesiva en contacto con la piel.

- 1.2) Sistemas reservorio: Están constituidos por un reservorio donde se encuentra el fármaco en estado sólido o líquido, desde donde se libera de forma controlada atravesando una membrana polimérica de permeabilidad selectiva [8].
- 1.3) Sistemas mixtos. Están constituidos por una membrana de difusión y una matriz. La sustancia activa se formula en estructuras tipo reservorio, y estas se dispersan en una matriz. El principio activo debe difundir a través de ambas estructuras. En algunos casos son denominados también como “sistemas microreservorio” [8].

El resto de estructuras que conforman el parche (película exterior, adhesivo y lámina protectora externa), son comunes a ambos sistemas.

Con la finalidad de diferenciar la estructura de dichos sistemas, se han elaborado las *Figuras 2 y 3* que se muestran a continuación.

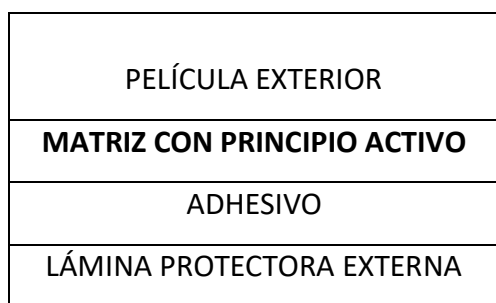


Figura 2. Estructura de un sistema matricial. [7]

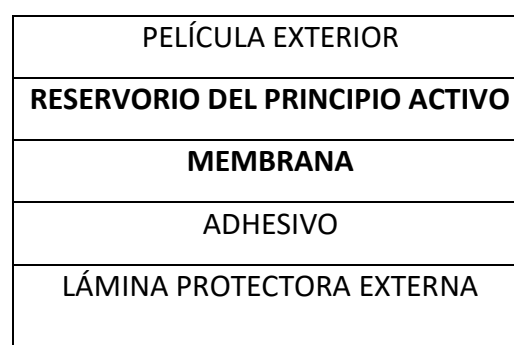


Figura 3. Estructura de un sistema reservorio. [8]

2) Sistemas de segunda generación:

Se trata de parches transdérmicos a los que se les incorporan **promotores de la permeación cutánea**. Se trata de sustancias capaces de disminuir la resistencia a la difusión que ofrece la piel [9]. Son incorporados en la capa adhesiva del sistema y deben cumplir las siguientes características: ser seguros, no tóxicos, farmacológicamente inactivos, hipoalergénicos, compatibles con el principio activo y los excipientes y no irritantes [10].

Dentro de este grupo se encuentra un sistema conocido como **iontoforesis**. La iontoforesis se fundamenta en la aplicación externa de una corriente eléctrica proporcionada por una batería para potenciar y facilitar la permeación de los principios activos mediante la generación de una diferencia de potencial eléctrico. La atracción de las cargas opuestas y la repulsión de las cargas iguales impulsa de forma eficaz el paso del fármaco a través de la piel [11].

A diferencia de los parches convencionales, esta técnica permite la penetración de moléculas de elevado peso molecular. Sin embargo, también se encuentra relacionado con la aparición de reacciones adversas a nivel cutáneo en el lugar de aplicación.

Otro sistema utilizado es la **sonoforesis o ultrasonido** de baja frecuencia. Esta técnica provoca una alteración estructural en la piel, concretamente en el estrato córneo, que consiste en la formación de “burbujas de vacío” en el líquido presente en el interior de los adipocitos, gracias a lo cual se logra el paso de moléculas de gran tamaño a través de la piel [12].

3) Sistemas de tercera generación:

Dentro de este grupo se incorporan técnicas como las microagujas, la electroporación o la ablación térmica.

3.1) **Microagujas:** Cánulas cortas y finas unidas a un soporte que permite su aplicación y retirada. Estas microagujas permiten crear microporos en el estrato córneo produciendo una desordenación o desestructuración de las primeras capas de la piel, lo que favorece el paso de los activos ^[13]. Existen diferentes tipos de cánulas:

- **Sólidas:** Cánulas unidas a un soporte sin principio activo. Tras su aplicación se retiran y a continuación se aplica el parche transdérmico que contiene el activo.
- **Recubiertas:** Cánulas sólidas recubiertas de principio activo. Al aplicarlo este se desprende quedando a nivel de la epidermis desde donde se va absorbiendo.
- **Solubles:** Cánulas elaboradas con polímeros biodegradables en los que se ha dispersado el principio activo. Al aplicar el parche sobre la piel, ambos se disuelven sin dejar rastro, permitiendo la absorción del principio activo.
- **Huecas:** Cánulas unidas a un soporte que consta de un depósito en el cual se encuentra el principio activo. Desde dicho depósito se va liberando el principio activo a la epidermis o la dermis, dependiendo de la longitud de la aguja.

La siguiente figura (Figura 4) muestra la clasificación de los distintos tipos de microagujas.

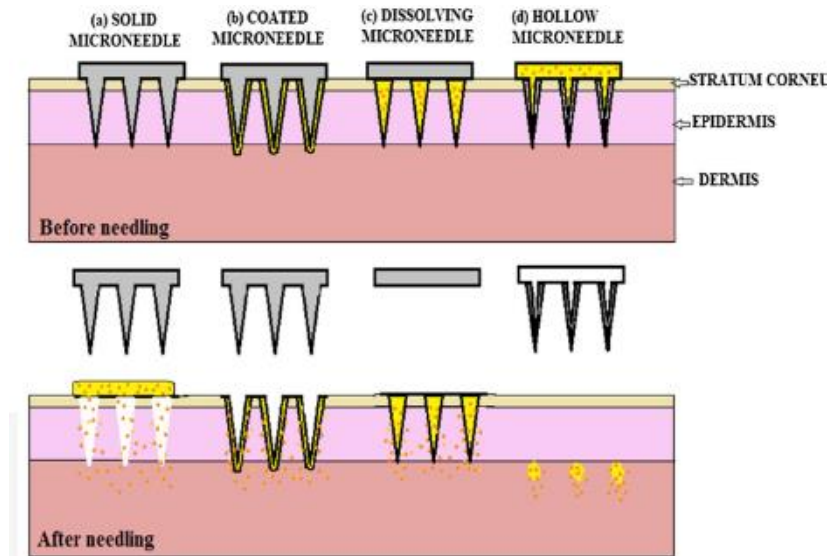


Figura 4. Clasificación de los tipos de microagujas. (Waghule T, et al. 2019) ^[13]

La penetración en la piel es mínima, por lo que al no llegar a las terminaciones nerviosas, no producen sensación de dolor en el paciente.

3.2) **Electroporación:** Técnica consistente en la aplicación de pequeños pulsos de corriente eléctrica durante periodos muy cortos de tiempo. Esto permite la formación reversible de poros acuosos en el estrato córneo, aumentando la permeabilidad de la membrana y favoreciendo el paso de las sustancias activas ^[14].

3 OBJETIVOS

El objetivo principal de este Trabajo de Fin de Grado es la realización de una revisión bibliográfica para conocer y analizar los Sistemas Terapéuticos Transdérmicos (STT) partiendo de estudio y descripción de la fisiología de la piel.

A partir de este objetivo principal se derivan los siguientes subobjetivos específicos:

- Conocer los STT empleados hasta el momento.
- Estudiar los fármacos presentes en los parches transdérmicos comercializados en España.
- Estudiar la relación existente entre los excipientes presentes en los parches transdérmicos y la aparición de reacciones adversas en el lugar de aplicación.
- Conocer las tendencias actuales.
- Explicar la importancia de las recomendaciones al paciente en relación a la administración correcta de los parches transdérmicos.

4 MATERIAL Y MÉTODOS

El método empleado para la realización de este trabajo es una revisión bibliográfica de 45 referencias obtenidas de las distintas bases de datos.

Se consultó como fuente principal el CIMA (Centro de Información de Medicamentos de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS)) para la búsqueda de las fichas técnicas de los medicamentos y posterior estudio de excipientes y reacciones adversas. Así mismo, se realizó una búsqueda bibliográfica empleando para ello los siguientes motores de búsqueda: Pubmed, Google Scholar, SciELO (Scientific Electronic Library Online), World Wide Science, Biblioteca de la Universidad Complutense de Madrid (Catálogo Cisne).

Para lograr una mayor precisión en la búsqueda se utilizaron las siguientes palabras clave: ***parches transdérmicos, sistemas terapéuticos transdérmicos, transdermal patches, cutaneous reactions to transdermal patches, skin tolerability, skin reactions, dermatitis...***

A partir de la información obtenida se realizan tablas para su clasificación y gráficos utilizando Excel, seleccionando para ello la información considerada relevante para el presente trabajo, con las reacciones adversas más frecuentes y los excipientes más empleados en el desarrollo galénico de los parches transdérmicos.

5 RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Tras la revisión bibliográfica realizada, se ha obtenido la siguiente información:

5.1 Reacciones adversas más frecuentes a los sistemas terapéuticos transdérmicos:

Los sistemas transdérmicos terapéuticos pueden provocar reacciones adversas en la piel entre las que destacan la **dermatitis de contacto alérgica** y la **dermatitis de contacto irritativa** ^[15].

- Dermatitis de contacto alérgica:
Se trata de una reacción de hipersensibilidad mediada por células tipo IV. Dichas lesiones suelen aparecer semanas o meses tras la primera aplicación del parche y la morfología de las mismas se caracteriza por presentar un área superior al área de contacto ^[16]. Las manifestaciones clínicas de este tipo de dermatitis son: edema, eritema y aparición de vesículas. El diagnóstico de este tipo de dermatitis se realiza mediante la detección del alérgeno empleando para ello las pruebas cutáneas, consistentes en la utilización de un parche placebo, desprovisto de la sustancia activa, con el fin de estudiar cual es el agente causante de dicha reacción alérgica ^[15].
- Dermatitis de contacto irritativa:
Es un tipo de dermatitis más común que la dermatitis alérgica. Se trata de una reacción inflamatoria a agentes externos en la que no participan las células T de memoria o las inmunoglobulinas ^[17]. Existen múltiples causas por las cuales se produce este tipo de reacción. Entre ellas destacan: la irritación causada por el principio activo o los excipientes utilizados, el efecto oclusivo del parche (que favorece la acumulación de humedad, sudor y en consecuencia, el sobrecrecimiento bacteriano) o la fuerza de fricción producida por el propio parche ^[16]. Las manifestaciones clínicas, al contrario de la dermatitis alérgica, se caracterizan por su temprana aparición. Entre ellas destacan: lesiones eritomasos-papulares limitadas al área de contacto, ardor, escozor, picazón y ampollas ^[18]. Su diagnóstico clínico se realiza en base al curso clínico de las lesiones cutáneas.

Las siguientes imágenes muestran la dermatitis de contacto alérgica e irritativa. En la *Figura 5* se puede observar una dermatitis de contacto alérgica provocada por un excipiente, donde el área de la lesión es amplia y difusa. Por el contrario, en la *Figura 6* se muestra una dermatitis de contacto irritativa debido a un parche de nitroglicerina en el que se puede observar una lesión definida y limitada al área de contacto.



Figura 5. Dermatitis de contacto alérgica provocada por el mentol. ^[15]



Figura 6. Dermatitis de contacto irritativa por parche de nitroglicerina. ^[18]

Las reacciones cutáneas pueden ser producidas por el adhesivo, el vehículo o el principio activo. En relación al primer caso, se han reportado varios casos de alergia a los acrilatos y en estas situaciones se procede a su sustitución por parches transdérmicos que utilicen siliconas como adhesivos. En el caso de los vehículos, se han descrito casos en pacientes alérgicos al formaldehído o al alcohol. Los principios activos presentes en los parches transdérmicos también pueden ser causantes de estas reacciones adversas (sobre todo de tipo alérgico) y en este caso, aunque el paciente cambie la vía de administración del fármaco, sigue experimentando estos efectos ^[18].

Durante el proceso de desarrollo galénico de los parches transdérmicos, resultan de gran importancia los estudios de preformulación y de compatibilidad entre principios activos y excipientes, así como la posterior detección de los compuestos causantes de las reacciones adversas descritas anteriormente.

Actualmente existen parches transdérmicos comercializados en España que permiten la administración de los siguientes fármacos:

- *Buprenorfina*
- *Estradiol*
- *Etinilestradiol + Norelgestromina*
- *Estradiol + Norestisterona*
- *Fentanilo*
- *Nicotina*
- *Nitroglicerina*
- *Oxibutinina*
- *Rivastigmina*
- *Rotigotina*

La tabla que se muestra a continuación (*Tabla 1*) recoge los principios activos presentes actualmente en parches transdérmicos, así como sus respectivas indicaciones terapéuticas y reacciones adversas correspondientes. Aquellas destacadas en negrita son las más frecuentes.

5.2 Parches transdérmicos comercializados actualmente:

PRINCIPIO ACTIVO	INDICACIÓN TERAPEÚTICA	REACCIONES ADVERSAS FRECUENTES Y MUY FRECUENTES
Buprenorfina	Dolor moderado o severo	Náuseas, eritema, prurito , mareos, dolor de cabeza, disnea, vómitos, estreñimiento, <u>exantema</u> , diaforesis, edema, cansancio.
Estradiol	Terapia hormonal de sustitución (THS) y prevención de osteoporosis	Reacciones en el lugar de administración: hemorragia localizada, hematomas, quemazon, malestar, sequedad, eczema, edema, eritema, inflamación, irritación, dolor, pápulas, prurito, rash, decoloración de la piel, pigmentación de la piel, hinchazón, urticaria y vesículas , dolores mamarios, sangrados vaginales irregulares.
Etinilestradiol + Norelgestromina	Anticoncepción	Dolor de cabeza, náuseas, sensibilidad de las mamas , infección fúngica vulvo-vaginal, trastornos del ánimo y ansiedad, migraña, mareo, dolor abdominal, vómitos, diarrea, distensión abdominal, <u>acné, erupción cutánea, prurito, reacción en la piel, irritación de la piel</u> , espasmos musculares, malestar, fatiga, aumento de peso.
Estradiol + Norestisterona	Terapia hormonal de sustitución (THS) y prevención de osteoporosis	Cefalea, reacciones en el lugar de aplicación, dolor en las mamas, dismenorrea, desorden menstrual , depresión, nerviosismo, insomnio, náuseas, dispepsia, diarrea, dolor abdominal, distensión abdominal, <u>acné, sequedad de piel</u> , dolor de espalda, menorraia, infección vaginal, flujo vaginal, espasmos uterinos, hiperplasia endometrial, dolor, astenia, edema periférico, aumento de peso.
Fentanilo	Dolor crónico intenso	Somnolencia, mareo, cefalea, náuseas, vómitos, estreñimiento , hipersensibilidad, anorexia, insomnio, depresión, ansiedad, estado confusional, alucinaciones, temblor, parestesia, vértigo, palpitaciones, hipertensión, disnea, <u>hiperhidrosis, prurito, exantema, eritema</u> , retención urinaria, fatiga, edema, malestar.
Nicotina	Deshabitación tabáquica	Reacciones en el lugar de aplicación ardor, edema, eritema, irritación, prurito, erupción, urticaria y vesícula . Agitación, ansiedad, nerviosismo, insomnio, mareos, cefalea, náuseas, mialgia.
Nitroglicerina	Prevención de la angina de pecho	Cefalea , mareos, taquicardia hipotensión ortostática, astenia.
Oxibutinina	Tratamiento sintomático de la incontinencia urinaria	Prurito en la zona de aplicación , infección del tracto urinario, cefalea, somnolencia, visión borrosa, mareos, sequedad de boca, estreñimiento, diarrea, dolor abdominal, <u>eritema, erupción en la zona de aplicación</u> .
Rivastigmina	Tratamiento del Alzheimer	Eritema, edema en el lugar de administración, prurito , infecciones del tracto urinario, anorexia, disminución del apetito, ansiedad, depresión, delirio, agitación, dolor de cabeza, síncope, mareo, náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal, <u>rash</u> .
Rotigotina	Tratamiento del Parkinson	Cefalea, náuseas, reacciones en el lugar de aplicación: eritema, prurito, erupción, pápulas, dermatitis, decoloración, vesículas, hinchazón, excoriaciones, urticaria, hipersensibilidad, irritación, exantema .

Tabla 1 Clasificación de los parches transdérmicos comercializados actualmente en España según principio activo, indicación terapéutica y reacciones adversas más frecuentes. En negrita se muestran las reacciones adversas clasificadas como "muy frecuentes", el resto son "frecuentes". Subrayadas las reacciones cutáneas. (Elaboración propia a partir de la información sobre reacciones adversas extraída de CIMA) [19,35-45]

En el siguiente caso, se estudian las reacciones adversas de un mismo medicamento administrado por dos vías diferentes. En la primera tabla (*Tabla 2*) se representa la vía oral y en la segunda, la vía transdérmica mediante parches transdérmicos.

Muy frecuentes [1/10]	Frecuentes [1/100-1/10]	Poco frecuentes [1/100-1/1000]	Raras [1/1000-1/10000]
-	Mareo	Palpitaciones	Arritmia auricular
	Dolor de cabeza		Hipersensibilidad
	Náuseas		Edema angioneurótico
	Flatulencia		Reacciones anafilácticas
	Hipo		
	Gastritis		
	Boca seca		
	Estomatitis		
	Esofagitis		

Tabla 2 Clasificación reacciones adversas Nicotinell Mint 1mg comprimidos para chupar. (Elaborada a partir de los datos obtenidos de las fichas técnicas de CIMA) [39]

Muy frecuentes [1/10]	Frecuentes [1/10-1/100]	Poco frecuentes [1/100-1/1000]	Raras [1/1000-1/10000]
Reacciones en el lugar de aplicación: ardor, edema, irritación, prurito, erupción, urticaria y vesículas.	Agitación	Trastornos de la atención	-
	Ansiedad	Somnolencia	
	Nerviosismo	Labilidad emocional	
	Insomnio	Irritabilidad	
	Mareos	Estados depresivos	
	Cefalea	Estado de confusión	
	Náuseas	Palpitaciones	
	Mialgia	Vómitos	

Tabla 1 Clasificación reacciones adversas Nicotinell 14mg/24horas parches transdérmico (Elaborada a partir de los datos obtenidos de las fichas técnicas de CIMA) [39].

En el caso de la nicotina administrada por vía oral, las reacciones adversas más frecuentes se producen a nivel gastrointestinal. Esto puede verse en la *Tabla 2*. En este caso, no aparecen reacciones adversas a nivel cutáneo. Sin embargo, al estudiar las reacciones adversas de la nicotina administrada por vía transdérmica, se puede observar que las **más frecuentes**, se producen en el lugar de aplicación, a nivel cutáneo. Tras comparar las reacciones adversas de un mismo fármaco administrado por vías diferentes, es lógico pensar que al administrarlo por vía transdérmica las reacciones adversas se produzcan a nivel cutáneo, sin embargo, si esto fuese debido únicamente al principio activo (Nicotina), también se producirían al administrarlo por vía oral. Por esta razón, resulta interesante el estudio de los excipientes empleados en el desarrollo galénico de los parches transdérmicos.

Como se explicaba anteriormente, las reacciones cutáneas pueden tener su origen en el principio activo o en los excipientes. Además de esto, se debe tener en cuenta que pueden influir otros factores relacionados con el paciente y con el medio.

Para estudiar la relación que puede existir entre los excipientes empleados en los parches transdérmicos y las reacciones adversas cutáneas, se analizó la información relativa a dichos excipientes obteniéndose los siguientes resultados:

Frecuencia de empleo de excipientes en los parches transdérmicos:

Con la finalidad de conocer cuáles son los excipientes presentes en los parches transdérmicos y cual es su frecuencia de empleo, se ha realizado una revisión cuyo resultado se muestra en la *Figura 7* con la información detallada de los excipientes de los parches transdérmicos comercializados actualmente en España. Para ello, se hizo una búsqueda en cada una de las fichas técnicas que se recogen en la base de datos CIMA de la AEMPS. [35-45]

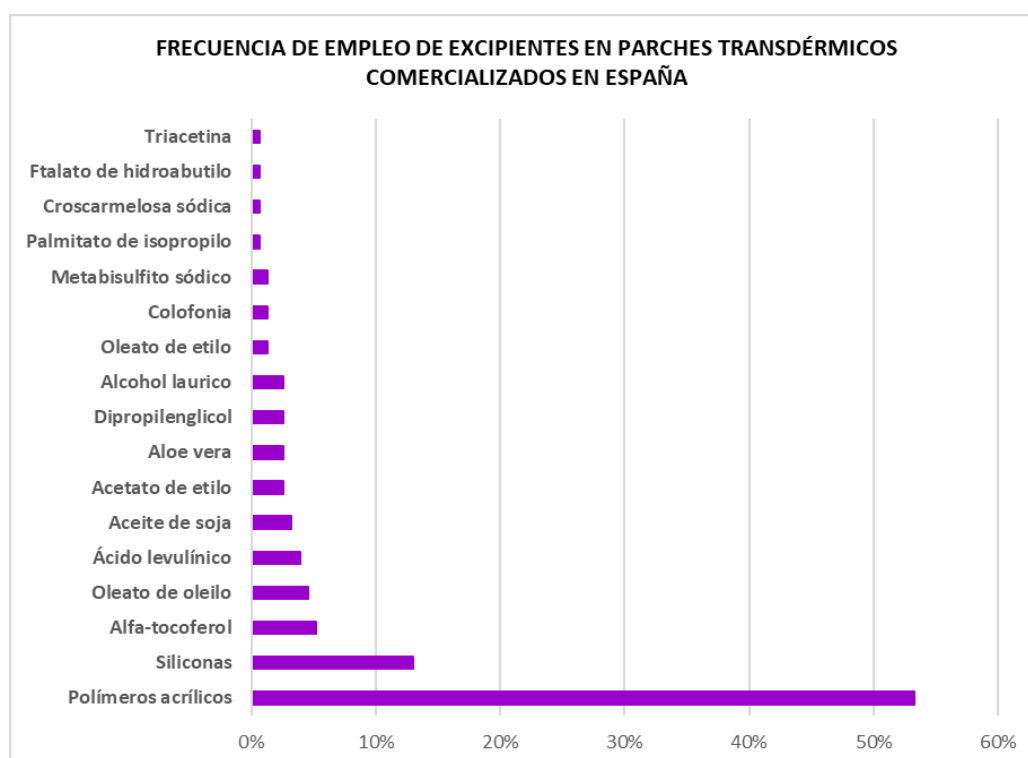


Figura 7. Frecuencia de empleo de los excipientes empleados en los parches transdérmicos comercializados en España, 2020. (Elaboración propia a partir de los datos obtenidos de las fichas técnicas de CIMA (AEMPS)). [35-45]

Como se observa en la figura (*Figura 7*), los excipientes más empleados son los polímeros acrílicos, seguidos de las siliconas. Ambos excipientes se emplean en la elaboración de parches transdérmicos como adhesivos.

En ocasiones, los excipientes empleados son responsables de la aparición de reacciones adversas en el lugar de aplicación. La información obtenida de las referencias bibliográficas consultadas es la siguiente:

- La **colofonia** es una resina natural relativamente barata que presenta múltiples aplicaciones debido a sus propiedades adhesivas. Sin embargo, es uno de los agentes causantes de la dermatitis de contacto ^[20]. Por esta razón, la colofonia se emplea cada vez menos en el desarrollo de parches transdérmicos y no se encuentra entre los más empleados en los parches transdérmicos comercializados actualmente en España.
- También se incorporan algunos excipientes como el **alfa tocoferol**, el **aceite de soja** o el **aloe vera** que actúan como humectantes protegiendo la piel y manteniéndola hidratada. No obstante, el aceite de soja es un excipiente de declaración obligatoria debido a que puede actuar como alérgeno en algunas personas. Por su parte, el acemanano, la enzima bradiquinasa y las antraquinonas que están presentes en el aloe vera, ayudan a reducir las reacciones alérgicas y el prurito hasta su parcial o total desaparición ^[21]. Los parches con estos componentes se podrían recomendar a los pacientes con efectos adversos dérmicos a los parches o con tendencia a dermatitis.
- El **metabisulfito de sodio** es un conservante y antimicrobiano. También es un excipiente de declaración obligatoria ya que puede producir reacciones de tipo alérgico y debe evitarse en pacientes pediátricos ^[22]. Este sería otro componente a evitar en casos de dermatitis.
- El **mentol** tiene propiedades antiinflamatorias, analgésicas y vasodilatadoras. Se emplea en los parches transdérmicos para incrementar la penetración del principio activo. A pesar de ello, en algunos casos la metabolización a mentona y la presencia a dosis elevadas de pulegona puede causar dermatitis de contacto alérgica ^[15]. Este excipiente también debería evitarse en pacientes con tendencia a dermatitis.
- En algunos casos, el efecto oclusivo del parche y la elevada temperatura favorece la acumulación de sudor en la piel facilitando el sobrecrecimiento bacteriano. La **glicerina** presente en algunos parches transdérmicos por sus propiedades humectantes y emolientes, puede ser degradada por las bacterias dando lugar a la producción de **aldehído acrílico** ^[5]. Esta sustancia se encuentra presente en el listado de agentes con efectos irritantes de la piel ^[23] y puede favorecer la aparición de dermatitis irritativa.
- El **propilenglicol** es un fluido viscoso de escasa toxicidad. No obstante, en algunos medicamentos tópicos que contienen una concentración superior al 25% puede causar reacciones cutáneas como son la dermatitis alérgica e irritativa, la urticaria no inmunológica por contacto y la irritación sensorial subjetiva ^[24]. Este sería otro excipiente a vigilar en caso de dermatitis ya que aunque los parches comercializados en España tienen dipropilenglicol pueden tener un cierto porcentaje de propilenglicol.

5.3 Tendencias Actuales

Como se observa en el gráfico, los adhesivos más utilizados en la actualidad para la fabricación de parches transdérmicos son los derivados poliacrílicos y las siliconas adhesivas. Generalmente, se incorpora el principio activo a una matriz hidrófila adhesiva compuesta por polímeros acrílicos y de vinilacetato [18].

Actualmente, uno de los adhesivos más empleados en los sistemas transdérmicos de liberación controlada son los adhesivos sensibles a la presión (PSA). Se trata de un material polimérico que proporciona adhesión entre dos superficies al aplicar presión. En este caso, no es necesaria la adición de solventes, resultan poco irritantes para la piel, se adhieren fácilmente y permanecen estables frente a las condiciones ambientales [25]. Entre las categorías de adhesivos sensibles a la presión empleadas en los sistemas terapéuticos transdérmicos predominan los poliisobutilenos (PIB), los acrilatos y las siliconas.

Los **poliisobutilenos** (PIB) son homopolímeros de isobutileno que se disuelven fácilmente en disolventes no polares como el ciclohexano o el heptano. La movilidad y difusión a través del PIB es baja y por esta razón, se añaden aditivos como los plastificantes. Sin embargo, resultan muy resistentes al calor y a las condiciones ambientales y químicamente inertes, lo cual es importante para reducir las posibles lesiones cutáneas [27].

Por el contrario, los **poliacrilatos** tienen mayor afinidad con los fármacos y excipientes comunes que las siliconas, lo que hace que la formulación sea más sencilla. Por este motivo, se intenta combinar las siliconas adhesivas y los poliacrilatos creando un híbrido para aprovechar las ventajas de ambas tecnologías. De esta forma, se ha demostrado tanto una mayor precisión en la dosificación como una mayor compatibilidad en la formulación. Además, se logra una reducción en las reacciones adversas al presentar elevada compatibilidad cutánea [27].

Las **siliconas** permiten que la liberación del principio activo desde la matriz o el reservorio sea más fácil que en el caso de los poliacrilatos, por lo que queda menos cantidad de fármaco residual en el parche usado. Además, las siliconas son biocompatibles, estables y fáciles de desarrollar [26]. A pesar de ello, su solubilidad en la mayoría de los principios activos, es baja.

Otra de las estrategias actuales consiste en la incorporación de **hidrogeles** en los parches transdérmicos. Se trata de redes tridimensionales formadas por polímeros hidrófilos capaces de captar agua y sustancias activas sin llegar a disolverse. Se han desarrollado parches transdérmicos con microagujas de hidrogel biocompatibles que se hinchan tras ser introducidas en la piel logrando así una administración prolongada del fármaco sin producir irritación [28].

Algunos de los hidrogeles más utilizados actualmente son los poliuretanos, que aportan elasticidad a la matriz o el poli (etileno), que proporciona dureza a la misma [29].

Empleo de microagujas para la vacunación

Otra de las tendencias actuales que se está investigando es la utilización de parches transdérmicos con microagujas para la administración de vacunas. En este caso, las microagujas penetran en la piel liberando el antígeno que se encuentra encapsulado. Este avance podría permitir la ampliación de la cobertura de vacunación en algunos países y reduciría algunas de las limitaciones relacionadas con la administración de vacunas por vía subcutánea o intramuscular [30].

5.4 Diagnóstico de la dermatitis alérgica de contacto:

Otra de las posibles aplicaciones de los parches es el **diagnóstico** de dermatitis alérgicas de contacto. Existen una serie de pruebas epicutáneas que permiten determinar el agente causante de dicha reacción alérgica. Asimismo, es importante un diagnóstico diferencial que permita distinguirlo de la dermatitis irritativa de contacto [15].

Para ello, se dispone el parche sobre la piel. En primer lugar el parche completo y a continuación el parche desprovisto del principio activo. Si la prueba resulta positiva en el segundo caso, las lesiones pueden ser debidas a alguno de los excipientes del parche. En caso de alergia aparece una pequeña reacción eczematosa en la zona de la piel que ha estado en contacto directo con el alérgeno (enrojecimiento o pequeñas vesículas con líquido) [31,32,33].

En la *Figura 8* se puede observar un resultado positivo a la prueba del parche. Se trata de una dermatitis de contacto alérgica causada por un excipiente anteriormente mencionado, la colofonia. En la *figura 9* se observa la interpretación de los distintos resultados a las pruebas del parche.



Figura 8. Prueba del parche positiva. Dermatitis de contacto alérgica causada por la Colofonia. [27]

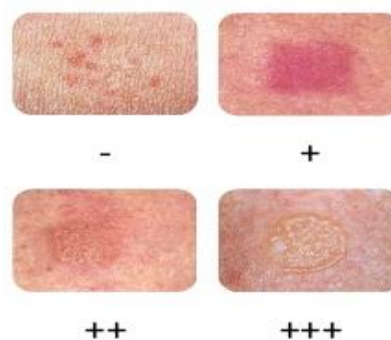


Figura 9. Interpretación de resultados prueba del parche. [28]

5.5 Recomendaciones al paciente

Para evitar la aparición de reacciones adversas a nivel cutáneo o para aquellos pacientes que presentan reacciones adversas en el lugar de aplicación tras el empleo de parches transdérmicos se recomienda:

- Lavado previo de la zona de aplicación del parche con una solución de clorhexidina para evitar el sobrecrecimiento bacteriano [18].
- Rotación del sitio de aplicación del parche.
- Aplicación del parche sobre la piel limpia y seca para garantizar su adherencia [5].
- Análisis de los componentes del parche en pacientes con tendencia a dermatitis atópica a fin de seleccionar las formulaciones menos irritantes.
- Aplicación del parche en una zona de la piel donde no incida la luz solar para evitar posible decoloración de la piel.
- Reducción del tiempo de permanencia.
- En algunos casos, si el médico lo considera necesario, pretratamiento con corticoides tópicos.
- Suspensión del tratamiento si las reacciones adversas son graves y no cesan con el tiempo y sustitución de la vía transdérmica, si es posible, por otra vía de administración.

6 CONCLUSIONES

Actualmente, y puesto a la ventajas que supone la administración de fármacos por vía transdérmica, se está investigando en lograr Sistemas Terapéuticos Transdérmicos cada vez más seguros y efectivos.

En los últimos años se han estudiado nuevas estrategias que permitan una mejor formulación y dosificación y una mayor compatibilidad cutánea. Los parches transdérmicos, en la mayoría de los casos, presentan condiciones de seguridad y tolerabilidad aceptables. No obstante, aunque en raras ocasiones, se ha observado la aparición de reacciones adversas en el lugar de aplicación, causadas por el principio activo o por los excipientes empleados en la formulación. A partir de los resultados obtenidos se puede concluir que muchas de las reacciones adversas frecuentes derivadas de su utilización, son reacciones que se producen en el lugar de aplicación. Algunas de estas reacciones son: la dermatitis alérgica e irritativa de contacto, siendo la segunda la más frecuente.

Se han analizado las reacciones adversas de los parches transdérmicos comercializados en España y se ha observado que las más frecuentes se producen en la zona de aplicación del parche. Asimismo, la comparación de las reacciones adversas de un mismo principio activo administrado por dos vías diferentes (como por ejemplo: la oral y la transdérmica), muestra que la frecuencia de las reacciones cutáneas es mayor en el caso de la vía transdérmica. Este hecho, se asocia principalmente a la presencia de algunos excipientes en la formulación (normalmente adhesivos), o a una mala aplicación del parche sobre la piel. La revisión relativa a las propiedades de dichos excipientes, permitió conocer que en determinados casos, se correlacionan con la aparición de dermatitis alérgica e irritativa de contacto, lo que puede ayudar en el consejo farmacéutico. Algunas tendencias actuales como la sustitución de los adhesivos irritantes por otros menos lesivos o la incorporación de hidrogeles, permiten disminuir la irritación cutánea.

Sería interesante la realización de estudios que proporcionen resultados sobre la influencia de los excipientes en la aparición de lesiones en el lugar de aplicación de los parches transdérmicos, ya que pueden estar relacionadas con los casos de abandono del tratamiento o con una disminución en la calidad de vida del paciente.

Por último, es importante destacar que estos conocimientos podrían resultar útiles para la atención farmacéutica en la oficina de Farmacia sobre cuestiones relativas al correcto empleo de estas formulaciones y sus posibles efectos adversos. En muchos casos, dichas recomendaciones podrían ser suficientes para garantizar la ausencia de reacciones adversas o, al menos, una disminución significativa en su aparición.

7 **BIBLIOGRAFÍA**

1. Navarrete G. Histología de la piel. MG Rev Fac Med UNAM. 2003; 46(4): 130–3.
2. Calatayud MA. Estudio de la absorción transdérmica fármacos para la migraña [tesis]. Valencia: Universidad CEU Cardenal Herrera; 2013, 21-32.
3. Pongpanich B, Bhanchet P, Phanichyakarn P, Valyasevi A. Studies on dengue hemorrhagic fever. Clinical study: an evaluation of steroids as a treatment. J Med Assoc Thail. 1973; 56(1): 6–14.
4. Bonet R, Garrote A. Parches Medicamentosos. Farm Prof. 2015; 29(5): 32–5.
5. Allevato MA. Sistemas terapéuticos transdérmicos. Act Terap Dermatol. 2007; 30: 154-166.
6. Marcotegui F. Sistemas terapéuticos transdérmicos. Boletín de información farmacoterapéutica de Navarra (Bit). 1993; 1 (3) : 1–6.
7. Costa E, Arancibia A, Aiache JM. Sistemas matriciales. Acta Farm Bonaer. 2004; 23(2): 259–65.
8. Negre JMS. Nuevas aportaciones galénicas a las formas de administración. Formación continuada para farmacéuticos de Hospital. 2016; 3 (2) : 28- 65.
9. Rodríguez I. Agentes promotores de la permeación percutánea. Rev Cubana Farm. 1998; 32 (1): 1-6.
10. Sánchez Saldaña, L. Absorción percutánea. Dermatol Perú. 2018; 28(2): 92–103.
11. Alfonso R. Gennaro. Remington Farmacia. 20ª ed. Madrid: Panamericana; 2003. 1388p.
12. Prausnitz MR, Mitragotri S, Langer R. Current status and future potential of transdermal drug delivery. Nat Rev Drug Discov. 2004; 3(2): 115–24.
13. 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: 1249–58.
14. Tsong TY. Electroporation of cell membranes. Biophys J. 1991; 60(2): 297–306.
15. Paolo R, Caterina F, Gianfranco C, Stefania C, Andrea B, Dipalma G, et al. Dermatitis de contacto debida a sistemas terapéuticos transdérmicos : una actualización clínica. Acta Biomed. 2019; 90(1): 5–10.
16. Ale I, Lachapelle JM, Maibach HI. Skin tolerability associated with transdermal drug delivery systems: An overview. Adv Ther. 2009; 26(10): 920–35.
17. Murphy M, Carmichael AJ. Transdermal drug delivery systems and skin sensitivity reactions: Incidence and management. Am J Clin Dermatol. 2000; 1(6): 361–8.
18. Betlloch I, Francisco J, Salvador S. Aspectos cutáneos de los sistemas terapéuticos transdérmicos. Sección Dermatología Hospital General de Alicante 2002; 17(1): 18–26.
19. CIMA (Agencia Española de Medicamento y Productos Sanitarios, AEMPS). Fichas técnicas de parches transdérmicos [Internet]. [Consultado 25 de febrero de 2020]. Disponible en: <https://cima.aemps.es/cima/publico/listaclinica.html>
20. Molero M del M, Gázquez JJ, Pérez-Fuentes M del C, Martos ÁB, Pérez-Esteban MD. Conocimientos, investigación y prácticas en el campo de la salud. 1º ed. 2018. 591p.
21. Ruiz Caubín, A, Ruiz Caballero, J. A, Brito Ojeda, E. Mª, Navarro García R. Aplicaciones terapéuticas del Aloe vera. Canarias Médica y Quirúrgica. 2012;9(27): 47-49.
22. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar social. Actualización de la información sobre excipientes en la información de medicamentos. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) Circular Nº 1/2018.

23. Conde L, Heras F, Maqueda J. Directrices para la decisión clínica en enfermedades profesionales de la piel. Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo.
24. Serra, Esther L. Dermatitis de contacto alérgica. *Farm Prof.* 2011; 25(77): 3–4.
25. Greve C, Jorgensen L. Therapeutic Delivery. *Ther Deliv.* 2016; 7(2): 117–38.
26. Lee BK, Ryu JH, Baek IB, Kim Y, Jang WI, Kim SH, et al. Silicone-Based Adhesives with Highly Tunable Adhesion Force for Skin-Contact Applications. *Adv Healthc Mater.* 2017; 6(22): 1–8.
27. Subedi RK, Oh SY, Chun MK, Choi HK. Recent advances in transdermal drug delivery. *Arch Pharm Res.* 2010; 33(3): 339–51.
28. Martínez M. Desarrollo y aplicaciones de hidrogeles para la administración y liberación modificada de fármacos. 2017; 7–10; 27-28.
29. Escobar JL, García DM, Zaldivar D, Katime I. Hidrogeles. Principales Características en el diseño de sistemas de liberación controlada de fármacos. *Rev Iberoam Polímeros* 2002; 3(3): 1–28.
30. Leone M, Mönkäre J, Bouwstra JA, Kersten G. Dissolving Microneedle Patches for Dermal Vaccination. *Pharm Res.* 2017; 34(11): 2223–2240.
31. Chessé C, Celeste AM, Bassotti A, Parra V. Test del parche: Utilidad para detectar dermatitis alérgica de contacto y prevalencia de alérgenos en nuestro medio. *Revista Médica Universitaria. Servicio de Dermatología Hospital Luis Carlos Lagomaggiore.* 2018; 14 (1): 1-7.
32. Pelta R. Pruebas epicutáneas. *Alergología y Homeopatía* [Internet]. [Consultado 10 marzo de 2020]. Disponible en: <https://rpelta.es/especialidades/alergologia/pruebas-epicutaneas/>
33. Leal S. Dermatitis por contacto alérgica. International Federation of Medical Student's Associations [Internet]. [Consultado 12 Marzo 2020]. Disponible en: <https://www.slideshare.net/saralidsf/dermatitis-por-contacto-argica>
34. Peyrefitte G. *Biología de la piel: dermocosmética y estética.* 1º. Ed. Francia: Elsevier-Masson; 1995.
35. CIMA (Agencia Española de Medicamento y Productos Sanitarios, AEMPS). Ficha técnica de *Buprenorfina 35 microgramos/hora* parches transdérmicos [Internet]. [Consultado 25 de febrero de 2020]. Disponible en: <https://cima.aemps.es/cima/publico/listaclinica.html>
36. CIMA (Agencia Española de Medicamento y Productos Sanitarios, AEMPS). Ficha técnica de *Estradiol 25 microgramos/24 horas* parches transdérmicos [Internet]. [Consultado 25 de febrero de 2020]. Disponible en: <https://cima.aemps.es/cima/publico/listaclinica.html>
37. CIMA (Agencia Española de Medicamento y Productos Sanitarios, AEMPS). Ficha técnica de *Fentanilo 100 microgramos/h* parches transdérmicos [Internet]. [Consultado 25 de febrero de 2020]. Disponible en: <https://cima.aemps.es/cima/publico/listaclinica.html>
38. CIMA (Agencia Española de Medicamento y Productos Sanitarios, AEMPS). Ficha técnica de *Buprenorfina 35 microgramos/hora* parches transdérmicos [Internet]. [Consultado 25 de febrero de 2020]. Disponible en: <https://cima.aemps.es/cima/publico/listaclinica.html>
39. CIMA (Agencia Española de Medicamento y Productos Sanitarios, AEMPS). Ficha técnica de *Nicotina 10 mg/16h* parches transdérmicos [Internet]. [Consultado 25 de febrero de 2020]. Disponible en: <https://cima.aemps.es/cima/publico/listaclinica.html>
40. CIMA (Agencia Española de Medicamento y Productos Sanitarios, AEMPS). Ficha técnica de *Nitroglicerina 10 mg/24h* parches transdérmicos [Internet]. [Consultado 25 de febrero de 2020]. Disponible en: <https://cima.aemps.es/cima/publico/listaclinica.html>

41. CIMA (Agencia Española de Medicamento y Productos Sanitarios, AEMPS). Ficha técnica de *Norelgestromina/Etinilestradiol 203 microgramos/24h + 33,9 microgramos/24h* parches transdérmicos [Internet]. [Consultado 25 de febrero de 2020]. Disponible en: <https://cima.aemps.es/cima/publico/listaclinica.html>
42. CIMA (Agencia Española de Medicamento y Productos Sanitarios, AEMPS). Ficha técnica de *Noretisterona/Estradiol (0/50 microgramos/24h) + (250/50 microgramos/24h)* parches transdérmicos [Internet]. [Consultado 25 de febrero de 2020]. Disponible en: <https://cima.aemps.es/cima/publico/listaclinica.html>
43. CIMA (Agencia Española de Medicamento y Productos Sanitarios, AEMPS). Ficha técnica de *Oxibutinina 3,9 mg/24h* parches transdérmicos [Internet]. [Consultado 25 de febrero de 2020]. Disponible en: <https://cima.aemps.es/cima/publico/listaclinica.html>
44. CIMA (Agencia Española de Medicamento y Productos Sanitarios, AEMPS). Ficha técnica de *Rivastigmina 9,5 mg/24h* parches transdérmicos [Internet]. [Consultado 25 de febrero de 2020]. Disponible en: <https://cima.aemps.es/cima/publico/listaclinica.html>
45. CIMA (Agencia Española de Medicamento y Productos Sanitarios, AEMPS). Ficha técnica de *Rotigotina 1mg/24h* parches transdérmicos [Internet]. [Consultado 25 de febrero de 2020]. Disponible en: <https://cima.aemps.es/cima/publico/listaclinica.html>