

Uso racional de la medicación tópica en dermatología

Rationale Use of Topical Drugs in Dermatology

Rafael García Delgado^a, E. Escario Travesedo^b, A. Sánchez Romero^a

^aSección de Farmacología Clínica. ^bSección de Dermatología. Complejo Hospitalario y Universitario de Albacete. Albacete. España.

Correspondencia:

Rafael García Delgado

C/ Hermanos Falcó, 37. CP 02006 Albacete. España

Tel.: (+34) 96 759 72 34

e-mail: rfcog@sescam.jccm.es

La terapéutica en Dermatología puede ser tópica o sistémica; la tópica tiene tres objetivos fundamentales: el tratamiento local de alteraciones de la piel, el mantenimiento de las condiciones fisiológicas o estéticas y la protección de agentes externos como, sobre todo, las radiaciones solares. En cualquiera de estos casos, los preparados tópicos están formados por uno o más principios activos y un vehículo al que se incorporan para su aplicación sobre la piel; los primeros se establecerán en función de la patología a tratar, mientras que la elección del segundo dependerá de múltiples factores.

Los objetivos del presente artículo son conocer los aspectos más relevantes que condicionan la cinética de los preparados tópicos y los criterios para la elección del vehículo.

Farmacocinética cutánea

El tratamiento local o tópico es el que se aplica directamente sobre la piel, interviniendo 3 elementos: la piel, el vehículo y el principio activo. Respecto al primero de estos elementos, la piel, hay dos aspectos que tienen especial relevancia en terapéutica dermatológica[1-4]:

- Anatomía: la estructura orgánica que se opone con mayor intensidad al paso de los fármacos es el estrato córneo, situado más al exterior y formado por múltiples capas de células queratinizadas y anucleadas llamadas corneocitos que están unidos entre sí por un espacio intercelular cementante. El estrato córneo tiene un grosor variable en función de la región anatómica (entre 10 y 50 μm) y está compuesto por proteínas (40%), lípidos (20%) y agua (40%). La cinética de renovación del estrato córneo implica un recambio completo del mismo cada 15-30 días en una piel normal.
- Estado de la piel: la correcta hidratación cutánea desempeña un papel relevante en el mantenimiento de las condiciones estéticas y fisiológicas y, además, facilita la penetración de muchos fármacos a través de la piel; por tanto, la hidratación es uno de los objetivos inmediatos de la terapéutica farmacológica.

Para que un preparado ejerza sus efectos sobre la piel, lo primero que tiene que ocurrir es que se libere del vehículo, que es el material al que deben incorporarse los fármacos para su aplicación local. A partir de esto, se producen las fases de absorción y metabolismo, que determinan la "biodisponibilidad cutánea" o fracción de un fármaco, en relación con la dosis administrada, que alcanza una determinada estructura del tejido cutáneo o subcutáneo[5, 6].

Desde el punto de vista farmacocinético, es importante distinguir entre preparados tópicos y transdérmicos; aunque ambos se liberan en la piel, los primeros están diseñados para el tratamiento de la patología cutánea, en tanto que los segundos atraviesan la piel para conseguir efectos sistémicos[7]. Cuando estos preparados se aplican sobre la piel, se ponen en marcha dos fases fundamentales: la absorción y el metabolismo.

Absorción

Es el paso a través de las estructuras cutáneas de los preparados dermatológicos. Una vez disuelto en su superficie, pueden atravesarla por 3 vías[1]:

- A través de los corneocitos de la capa córnea (vía transcelular): depende del tamaño de los corneocitos y es la vía principal de penetración.

- A través de los espacios intercorneocitarios: sólo representa el 5% del volumen de la capa córnea, por lo que su participación en la absorción es mínima.
- A través de los anejos cutáneos: también de escasa contribución.

En la Tabla 1 se recoge la proporción en que participan los distintos componentes de la piel en la difusión de los preparados dermatológicos[8].

Tabla 1. Vías de penetración de los fármacos en la piel y su coeficiente de difusión[8].

Vías de penetración	Porcentaje del volumen de difusión total	Coefficiente de difusión
Glándulas sudoríparas	0'04 – 0'1	$8 * 10^{-6}$
Folículos pilosebáceos	0'15 – 1'2	$4 * 10^{-7}$
Estrato córneo	99 – 99'9	$5 * 10^{-11}$

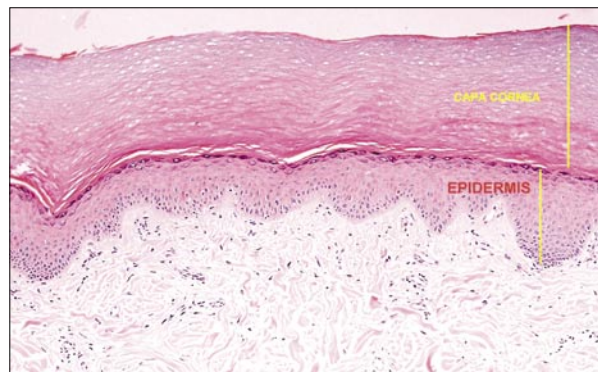


Figura 1. Imagen histológica de la piel plantar normal. Obsérvese el importante grosor de la capa córnea que en otras áreas corporales (párpado, ...) puede ser más de 10 veces menor.

Factores que intervienen en la velocidad de absorción

Tres variables principales explican las diferencias en la velocidad de absorción de medicamentos por vía tópica o del mismo fármaco en diferentes vehículos: a) la concentración del principio activo en el vehículo; b) el coeficiente de partición entre el vehículo y el estrato córneo; y c) el coeficiente de difusión del medicamento en el estrato córneo[9].

- Concentración del fármaco en el vehículo: la velocidad de difusión es proporcional a dicha concentración. La relación es lineal a concentraciones bajas del fármaco y sólo cuando éste es soluble en el vehículo. La curva de concentración-respuesta de diferentes corticoides tópicos presenta una pendiente pronunciada hasta llegar a una meseta en que los aumentos de concentración no generan un incremento de la respuesta. Este factor explica los efectos terapéuticos variables de diferentes formulaciones del mismo compuesto[10].
- Coefficiente de partición del fármaco entre el estrato córneo y el vehículo: es una medida de la capacidad del fármaco para escapar del vehículo, y se define como la relación entre la solubilidad del medicamento en el estrato córneo y en el vehículo. Teniendo presente que el estrato córneo es lipófilo, los fármacos liposolubles tendrán facilidad para atravesarlo[6]. En consecuencia, la penetración de los principios activos a través de la piel será óptima cuando se mantengan en solución dentro del vehículo pero, además, tengan un coeficiente de partición favorable, es decir, que el principio activo sea más soluble en el estrato córneo que en el propio excipiente[11].
- Coefficiente de difusión del fármaco en el estrato córneo: es la magnitud con que la piel se opone al paso del fármaco. Depende de 2 factores:
 - Tamaño molecular: las moléculas de tamaño grande tienen un coeficiente de difusión pequeño[6, 12].
 - Capacidad de difusión de la capa de piel: como puede observarse en la Tabla 1, el menor coeficiente de difusión corresponde al estrato córneo que, como se ha comentado con anterioridad, es el que se opone con mayor intensidad al paso de los fármacos; y, sin embargo, casi la totalidad del fármaco que atraviesa la piel lo hace a través del estrato córneo (99% del volumen de difusión total).

Metabolismo

Tanto la epidermis como la dermis contribuyen por igual al metabolismo total. Además, la existencia de folículos pilosos parece que favorece también el metabolismo. La epidermis es capaz de desarrollar la mayoría de las reacciones de biotransformación realizadas en el hígado (oxidación, reducción, hidrólisis y conjugación). De esta forma, el metabolismo cutáneo puede modificar los efectos farmacológicos de las sustancias absorbidas por vía percutánea, produciendo metabolitos inactivos o activos[13]. En cualquier caso, la actividad metabólica de la piel es escasa (entre el 2 y el 5% de los compuestos absorbidos).



Figura 2. Estrato córneo alterado y absorción aumentada. A) Micosis fungoide: estrato córneo adelgazado y alterado en su estructura. B) Psoriasis: trastorno hiperproliferativo. C) Epidermolisis ampollosa: erosiones con desaparición del estrato córneo y de la epidermis en su totalidad.

Farmacología clínica dermatológica

El mecanismo de paso a través de la piel es por difusión pasiva desde un medio con una concentración elevada del principio activo, el preparado dermatológico, a un medio con menor concentración de dicho principio, la piel. En este paso hay 3 elementos implicados:

La piel

Cuando un preparado dermatológico es aplicado en la piel, se va a encontrar 3 capas que se oponen a su paso:

- La capa córnea: es la responsable de la resistencia a la difusión. Representa el obstáculo principal de la piel a la penetración de medicamentos por su alto contenido en queratina y lípidos y bajo contenido en agua[1, 12].
- La epidermis: que ofrece menos resistencia que la anterior.
- La dermis: que no actúa prácticamente como barrera, pero cuando el flujo sanguíneo no es suficiente, puede producirse una retención local de algunas sustancias como esteroides o antiinflamatorios no esteroideos[2].

Los factores que intervienen en el paso de los fármacos a su través son:

Región anatómica: El grosor del estrato córneo (mínimo en mucosas y máximo en palmas y plantas) y el contenido en anejos son variables en función de la región anatómica; estos factores explican las diferencias regionales en cuanto a absorción de fármacos[2] (Figura 1).

La absorción varía según la zona de aplicación (1% en el antebrazo, 7% en la frente, 36% en el escroto, etc.). Zonas de alta absorción son las ingles, axilas y cara; zonas de baja absorción son codos, rodillas, palmas de manos y plantas de pies[7]. En la Tabla 2 se recoge el orden de resistencia a la penetración de los preparados dermatológicos en función de la región anatómica[10].

Tabla 2. Resistencia a la penetración de los preparados tópicos en las distintas regiones anatómicas en orden creciente[10].

1. Mucosas	6. Brazos y muslos
2. Escroto	7. Antebrazos y piernas
3. Párpados	8. Dorso de las manos y los pies
4. Cara	9. Palmas de las manos y plantas de los pies
5. Pecho y espalda	10. Uñas

Estado de la piel (Figura 2):

- Las lesiones cutáneas que provocan la pérdida del estrato córneo (eczemas, erosiones y quemaduras) hacen que aumente el grado de absorción[1]. Haciendo un “stripping” (pelado) del estrato córneo se aumenta la accesibilidad a los tejidos profundos, mejorando la biodisponibilidad de las medicaciones tópicas[7].
- Las enfermedades cutáneas hiperproliferativas (psoriasis, dermatitis exfoliativas) generan un estrato córneo patológico que es más permeable al paso de los fármacos[4].

- El grado de hidratación de la piel influye en la capacidad de absorción; la hidratación antes de la aplicación tópica de un corticoide aumenta hasta 10 veces la penetración. La hidratación de la piel puede conseguirse por procedimientos mecánicos como la oclusión o la inmersión en agua durante 5 minutos de la porción cutánea donde se vaya a aplicar, seguida de la aplicación inmediata de la crema o el ungüento; o bien, por medio de excipientes grasos que impidan la evaporación del agua cutánea[10].

Temperatura de la piel: Al aumentar la temperatura se incrementa la vasodilatación y la difusión pasiva a nivel dérmico.

Condiciones ambientales: Todas las condiciones que tiendan a disminuir la hidratación de la superficie cutánea, hacen disminuir la penetración de los fármacos.

Edad: La piel de los niños y, sobre todo, la de los recién nacidos es más permeable que la del adulto, lo que se debe al menor espesor de la capa córnea y, por otra parte, a la mayor proporción (3 veces más) superficie/peso corporal entre neonatos y adultos que puede influir en la relación dosis/efecto[9,12]. Esto es especialmente marcado en recién nacidos pretérmino (menores de 36 semanas de gestación)[4].

Raza: No se observan diferencias relevantes en absorción entre negros y caucasianos, para pruebas realizadas en la misma región cutánea, mismo vehículo y principio activo[14].

Lipofilia de la piel: Tiene importancia ya que la capa córnea es básicamente lipófila y la dermis hidrófila. Las moléculas lipófilas pasarán con mayor facilidad por los espacios intercelulares, en tanto que el agua y otras moléculas polares tendrán más dificultades para pasar[15].

El vehículo utilizado

Se debe seleccionar el vehículo que ceda el fármaco a la velocidad precisa. Aunque, en general, los vehículos no llevan el fármaco a las capas profundas de la piel, sí influye en la velocidad de penetración a nivel de liberación o cesión; es decir, la elección del vehículo es fundamental para la biodisponibilidad del fármaco[16]. El grado de penetración del fármaco a través de la piel depende de la velocidad de cesión por parte del excipiente. Cuando el fármaco se disuelve en el vehículo, la cesión a la superficie suele retardarse, por lo que los excipientes grasos no son buenos vehículos para medicamentos lipófilos[8].

El vehículo no debe ser un mero soporte del fármaco, sino un sistema de cesión del mismo para dirigirlo hacia el lugar de acción. Para que un fármaco sea eficaz en aplicación tópica es necesario que sea preparado a la concentración adecuada y con el vehículo apropiado. Si no se cumplen estas condiciones, se puede comprometer la eficacia del preparado por distintos factores como[10]:

- Puede existir incompatibilidad farmacéutica que inactiva al fármaco.
- El vehículo puede no ser el apropiado para la zona a tratar.
- El vehículo se fija tanto al principio activo que impide su liberación a la piel.

Un vehículo ideal debe ser[16, 17]:

- Fácil de aplicar y retirar.
- No tóxico, ni irritante ni alergénico.
- Químicamente estable, homogéneo, bacteriostático, cosméticamente aceptable y farmacológicamente inerte.

En definitiva, la elección de la forma galénica de administración es tan importante como el propio principio activo ya que condiciona la efectividad del tratamiento (absorción y duración de acción)[18].

A igualdad de principio activo, dosis y concentración, la potencia disminuye en el siguiente orden[19]:

ungüento > pomada > crema > gel > loción > aerosol > polvos

Los más frecuentemente utilizados son:

Ungüentos

- Composición: casi exclusivamente grasas.
- Acción: oclusiva y emoliente.
- Indicaciones: pieles secas o muy secas y descamativas. Ideales para ablandar escamas y costras.
- Contraindicaciones: zonas infectadas y lesiones exudativas, ya que el efecto oclusivo empeora la infección. En zonas intertriginosas y, por razones estéticas, en zonas pilosas.

Pomadas

- Composición: gran cantidad de grasas y poca agua.
- Acción: emoliente y lubricante.
- Indicaciones: lesiones secas o escamosas.
- Contraindicaciones: procesos inflamatorios agudos, áreas infectadas, zonas intertriginosas y zonas pilosas.

Cremas

- Composición: contienen más agua que las pomadas.
- Acción: refrescante por evaporarse más rápidamente que las pomadas.
- Indicaciones: lesiones húmedas o intertriginosas (axilas, ingles).

Geles

- Composición: sustancia gelatinosa que se licua al aplicarla sobre la piel.

Excipientes líquidos

- Indicaciones: aplicaciones extensas, o con pelo o en lesiones exudativas.

Indicaciones de cada vehículo

La elección del vehículo se hace en función de 3 parámetros: 1) el grado de absorción deseado; 2) la localización de las lesiones; y 3) el grado de inflamación de la patología a tratar[20].

1. En función del grado de absorción que se desea:
 - Si se pretende que la acción del fármaco sea en profundidad de la piel, se necesitará un vehículo oclusivo que aumente el grado de hidratación de la piel, lo que aumentará la absorción del medicamento aplicado: cremas, pomadas y ungüentos.
 - Si se pretende que la acción del fármaco sea en superficie: lociones y polvos.
2. En función del grado de inflamación de la patología a tratar:
 - En lesiones muy inflamatorias o agudas que presentan humedad y exudación en superficie: excipientes líquidos y cremas.
 - En lesiones subagudas que tienen áreas secas y algunas zonas húmedas cubiertas con costra: cremas.
 - En lesiones crónicas secas: pomadas y ungüentos.
3. En función de la localización:
 - En cuero cabelludo y zonas pilosas: líquidos, lociones o soluciones y geles.
 - En pliegues se pueden usar excipientes que absorban la humedad de estas zonas: polvos y pastas.
 - En cara excipientes poco grasos: lociones, geles y, a veces, cremas.
 - En palmas y plantas: pomadas y ungüentos.

El principio activo

Los aspectos a considerar en la práctica clínica diaria son[14]:

Cantidad de producto que se aplica: En general, el espesor de la capa que se aplica sobre la piel no influye en la capacidad de penetración. La aplicación de una capa gruesa no se asocia a un aumento del beneficio terapéutico[10]. La respuesta depende menos de la cantidad total aplicada y más de la cantidad de fármaco en contacto directo con la piel[17].

Concentración del principio activo: La concentración óptima varía en función del fármaco utilizado[10].

Cantidad de superficie a la que se aplica el preparado: Generalmente se define por los centímetros cuadrados de piel expuesta al preparado. Este aspecto tiene especial interés en el caso de recién nacidos, como ya se ha comentado con anterioridad.

Frecuencia de aplicación: El estrato córneo actúa como reservorio permitiendo una penetración gradual del medicamento hacia capas más profundas[8]. Como norma general se asume que una o dos aplicaciones diarias basta para la mayoría de los preparados, entre otras razones porque los procesos cinéticos a través de la piel son lentos[17]. Por otra parte, las aplicaciones múltiples aumentan la absorción y la biodisponibilidad[14].

Tiempo de exposición: Duración del contacto entre piel y producto aplicado.

Forma de aplicación: El vendaje oclusivo, la fricción y la hidratación mediante inmersión en agua, aceleran la penetración. La aplicación de un corticoide con un vendaje oclusivo aumenta su absorción hasta 10 veces[10, 21]; sin embargo, debe tenerse presente que, aunque la cura oclusiva puede potenciar los efectos beneficiosos, también potencia los efectos adversos[18].

Es aconsejable aplicar capas finas ya que el exceso de dosis no acelera la mejoría del proceso al ser efectivo sólo el fármaco que contacta directamente con la piel. Cuando sea posible, la aplicación se hará después del baño que aumenta la hidratación del estrato córneo y su permeabilidad[10, 19].

Cuando una aplicación tópica es ineficaz, es difícil discernir si se debe a ineficacia propia del principio activo, o a la imposibilidad de liberarse desde el preparado dermatológico. Conocer la concentración local del fármaco sería el parámetro óptimo para evaluar su efectividad[11]. Hay algunas publicaciones que recogen un sistema para cuantificar las concentraciones de corticoides en el estrato córneo mediante "stripping" y medición de la concentración por HPLC[22].

Conclusiones

En terapéutica tópica dermatológica intervienen 3 elementos fundamentales: la piel, el vehículo y el principio activo. En la piel, el grado de hidratación desempeña un papel relevante para facilitar la penetración de los fármacos y la absorción es variable en función de la región anatómica. En cuanto al vehículo, su elección depende del tipo de fármaco que debe transportar, del grado de absorción necesaria, del tipo de patología a tratar y de la localización anatómica. Respecto al principio activo, su elección depende de la patología a tratar y, desde el punto de vista cinético, de la concentración, de la frecuencia y forma de aplicación y del tiempo de exposición.

En resumen, la elección de la terapéutica tópica requiere del conocimiento de los aspectos cinéticos que regulan el paso de los fármacos a través de la piel y de su comportamiento cuando se mezclan con los vehículos que los transportan.

Bibliografía

1. Camean M, Buzo G, Rodríguez JC, Avila JR. Administración tópica y transdérmica. En: Administración de Medicamentos. Teoría y Práctica. Ed. Santos Ramos B, Guerrero Aznar MD. Ed. Díaz de Santos; 1994: 75-98.
2. Boada JN. Farmacología dermatológica. En: Farmacología Humana. Ed. Flórez J, Arnijo JM, Mediavilla A. Ed. MASSON. 3ª edición 1998: 1251-72.
3. Redelmeier TH, Schaefer H. Farmacocinética y aplicaciones tópicos de fármacos. En: Dermatología en Medicina General. Ed. Freedberg IM, Eisen AZ, Wolf K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz SI, Fitzpatrick TB. Ed. PANAMERICANA. 5ª edición. Tomo III; 2001: 2865-74.
4. Shaw JE, Prevo M, Gale R, Yum SI. Percutaneous absorption. En: Physiology, biochemistry and molecular biology of the skin. Ed: Goldsmith LA. 2ª Edición. Oxford University Press; 1994: 1448-79.
5. Thiers BH. Compounding is still appropriate in clinical practice. Dermatologic Clinics 1998; 16: 329-30.
6. Ling MR. Extemporaneous compounding. The end of the road? Dermatologic Clinics 1998; 16: 321-7.
7. Shah VP, Behl CR, Flynn GL, Higuchi WI, Schaefer H. Principles and criteria in the development and optimisation of topical therapeutic products. Skin Pharmacol 1993; 6: 72-80.
8. Herráez Domínguez M, Díez Sales O, Martínez Villodre A. Formas de administración sobre la piel. En: Monografías Galénicas. Ed. Cerezo Galán A, García Sánchez MJ, Herráez Domínguez M, Ibáñez Bermúdez S, Vila Jato JL. Ed. International Marketing and Communications; 1993: 1-48.
9. Guzzo CA, Lazarus GS, Werth VP. Farmacología dermatológica. En: Las bases farmacológicas de la terapéutica. Ed. Hardman JG, Limbird LE, Molinoff PB, Ruddon RW, Goodman Gilman A. Ed. McGraw-Hill Interamericana. 9ª ed; 1996: 1697-21.
10. Shupack JL, Washenik K, Pak GH. Principios de la terapéutica tópica. En: Dermatología en Medicina General. Ed. Freedberg IM, Eisen AZ, Wolf K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz SI, Fitzpatrick TB. Ed. Panamericana. 5ª edición. Tomo III; 2001: 2874-81.
11. Carreras Ginjaume E, Carreras Coma M. Formulación tópica en dermatología (I): excipientes. Piel 1999; 4: 397-04.
12. Kalia YN, Merino V, Guy RH. Transdermal drug delivery. Dermatologic Clinics 1998; 16: 289-99.
13. Bickers DR. Xenobiotic metabolism in skin. En: Physiology, biochemistry and molecular biology of the skin. Ed: Goldsmith LA. 2ª Edición. Oxford University Press; 1994: 1480-01.
14. Wester RC, Maibach HI. Percutaneous absorption of drugs. Clin Pharmacokinet 1992; 23: 253-6.
15. Betlloch Mas I, Silvestre Salvador JF. Aspectos cutáneos de los sistemas terapéuticos transdérmicos. Piel 2002; 17: 18-26.
16. Vallés R, Frías MC, Luelmo J. Actualización de la formulación magistral en dermatología. Aplicación práctica. Piel 1998; 13: 317-21.
17. Griffiths WAD, Wilkinson JD. Topical Therapy. En: Textbook of Dermatology. Ed. Champion RH, Burton JL, Ebling FJG. Ed. Blackwell Scientific Publications. 5ª Edición; 1992: 3037-84.
18. Ribera Pibernat M, Casanova Seuma JM. Actualización sobre corticoterapia tópica en dermatología. Formación Médica Continuada 1998; 5: 258.
19. Azparren Andia A. Corticoides tópicos. Boletín de Información Farmacoterapéutica de Navarra. Vol 9; nº 2; Julio 2001.
20. Ribera Pibernat M. Terapéutica dermatológica. En: Dermatología Clínica. Ed. Ferrándiz Foraster C. Ed. Harcourt 2ª edición; 2001: 365-73.
21. Mallol Mirón J. Formulación tópica en dermatología (II): principios activos. Piel 1999; 4: 450-7.
22. Weigmann H, Lademann J, v Pelchrizim R, Sterry W, et al. Bioavailability of clobetasol propionate-quantification of drug concentrations in the stratum corneum by dermatopharmacokinetics using tape stripping. Skin Pharmacol Appl Skin Physiol 1999; 12: 46-53.