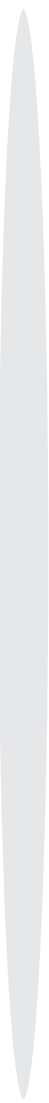


CAPÍTULO 29 • GINECOLOGÍA



PARCHE ANTICONCEPTIVO HORMONAL TRANSDÉRMICO

Dr. Italo Campodonico G.

Profesor Titular Universidad de Chile. Santiago, Chile.
Departamento de Obstetricia y Ginecología Hospital Luis Tisné B.
italocampodonico@entelchile.cl

La historia de la utilización de la vía transdérmica para la administración de hormonas se remonta hacia comienzos de los años setenta⁽¹⁾. En las últimas décadas se desarrollan nuevos avances tecnológicos para mejorar la difusión de los principios activos a través de la piel⁽²⁾. La absorción es completa cuando la sustancia atraviesa la epidermis y llega a los vasos sanguíneos de la dermis. Las rutas principales de absorción son la transepidermal y la transfolicular, ambas lipídicas. Por lo anterior se puede administrar por vía transdérmica drogas o sustancias que sean lipofílicas, tal como ocurre con las hormonas esteroidales⁽³⁾.

Los sistemas transdérmicos se caracterizan por perfiles estables en plasma, siendo los niveles sanguíneos proporcionales a la superficie del parche⁽⁴⁾. Se han desarrollado dos *sistemas de liberación: de reservorio y matriciales*, que permiten administrar diferentes sustancias activas y cuya duración puede ser de uno o dos y hasta de siete días. Se les utiliza en diversas áreas terapéuticas, como por ejemplo: escopolamina (antiemético), nitroglicerina (antianginoso), clonidina (antihipertensivo), fentanil (dolor oncológico), nicotina (fumadores), terapias de sustitución hormonal: estradiol, noretisterona, testosterona, y recientemente con fines anticonceptivos⁽⁵⁾.

Los factores que determinan la liberación se relacionan con la cantidad de hormona contenida, el tamaño y el tipo del parche, permeabilidad de la piel, lipofilia de la droga, tamaño molecular, solubilidad y cristalinidad: algunos contienen además sustancias adyuvantes. El sistema debe contener la droga en cantidad adecuada para su liberación constante durante el tiempo de uso. La medicación debe atravesar la “ventana de la piel” y tanto la droga, como los adyuvantes y adhesivos no deben ser irritantes⁽⁴⁾.

Las ventajas de la administración transdérmica es que elimina variables gastrointestinales tales como pH gástrico, efectos de las comidas y del vaciamiento gástrico, motilidad intestinal y tiempo de tránsito, enzimas, etc., y evita los efectos del primer paso

hepático. Mantiene la eficacia de la administración oral y su empleo aparece como más fisiológico pues permite la administración controlada de dosis bajas, y obtener niveles plasmáticos de las drogas estables, dentro de rangos terapéuticos, eliminando los picos y valles propios de la administración oral. Estas características permiten utilizar dosis más bajas con menores efectos adversos y una mayor aceptabilidad y adherencia al tratamiento⁽⁶⁾.

Desde hace unos pocos años está disponible el parche hormonal. Se trata de un anticonceptivo hormonal transdérmico (PAHT) combinado para uso semanal. Los parches son delgados y lisos, de color piel, de forma cuadrada y miden 4.5 cm por lado⁽⁷⁾.

Composición. Este parche transdérmico matricizado tiene un área de superficie de contacto de 20 cm² y excelente adherencia. Cada parche contiene Norelgestromín (NGM) 6 mg y etinil estradiol (EE) 600 microgramos, que liberan cada 24 horas: NGM 150 microgramos y EE 20 microgramos⁽⁷⁾.

Mecanismo de acción. Contiene hormonas similares a las utilizadas en las pastillas anticonceptivas combinadas orales (AOs). El etinil estradiol es componente de prácticamente todas las “píldoras” y el Norelgestromín (NGM) es el principal metabolito activo del norgestimato, progestina de tercera generación y componente de una de las “píldoras”, más recetadas en los EE.UU., en la actualidad. El norgestimato es un derivado de la 19 nortestosterona, exhibe una alta actividad progestacional y una baja androgenicidad intrínseca⁽⁸⁾.

Sus mecanismos de acción son similares a los AOs, caracterizados por potente efecto anovulatorio con inhibición del crecimiento y atresia folicular, a los que se agregan efectos periféricos: cambios en la receptividad del moco cervical y modificaciones histológicas a nivel endometrial y en el epitelio tubario⁽⁹⁻¹⁰⁾.

Estudios clínicos. Hasta la fecha se ha evaluado clínicamente más de 70.000 parches en todo el mundo

en más de 3.300 mujeres. Los estudios clínicos comparan la eficacia de este PAHT con las píldoras anticonceptivas tradicionales, resultando igualmente efectivos en la prevención del embarazo. La eficacia clínica alcanza al 99.4% con un índice de Pearl de 0.7; ésta puede disminuir en mujeres con más de 90 Kg de peso. Brinda excelente control del ciclo menstrual y patrones de sangrado comparables a los de los AOs⁽⁶⁻¹¹⁾.

El PAHT ha sido utilizado en climas cálidos y húmedos comprobándose una farmacocinética y eficacia similares. La tasa de despegues fueron equivalentes al uso en condiciones de clima normal; total: 1.7% y parcial: 2.6%. También mantuvo su eficacia en un estudio realizado en mujeres con actividad física intensa: saunas, natación, cinta de correr y combinación de ellas⁽¹²⁾.

Diversos estudios destacan junto a su seguridad y buena tolerancia elevadas tasas de adherencia al tratamiento, incluso superiores a las observadas utilizando la “píldora”.

Modo de uso. Para alcanzar la más alta eficacia anticonceptiva resulta de especial importancia instruir a las pacientes a usarlo en forma adecuada.

Para evitar su despegamiento deben ser aplicados correctamente. Los sistemas transdérmicos deben asegurar adhesividad a la piel de larga duración, inclusive durante el baño, y a su vez el adhesivo debe despegarse completamente durante su remoción.

El PAHT utiliza un ciclo de cuatro semanas, es decir de 28 días. Debe aplicarse un nuevo parche el mismo día de la semana, en cualquier horario durante tres semanas consecutivas para un total de 21 días. No se debe aplicar el parche durante la cuarta semana (pausa terapéutica) período durante el cual se produce el “sangrado menstrual por privación hormonal”. El día después que termina la semana de pausa se debe comenzar un nuevo ciclo.

Se aconseja iniciar su uso aplicando el primer parche durante las primeras 24 horas de la menstruación (Día de cambio de parche). Si el parche no es aplicado dentro de dicho lapso debe considerarse protección no hormonal adicional, durante una semana después de comenzar su uso.

En caso de despegue total o parcial de menos de un día se debe reaplicar el mismo parche o aplicar uno nuevo inmediatamente. No es necesario método anticonceptivo adicional y permanece el mismo día de recambio.

Si el despegue lleva más de un día, se debe aplicar un nuevo parche utilizando método de barrera durante la primera semana y nuevo día de recambio.

En caso de olvido de recambio en el día correcto y en el inicio de cualquier ciclo se deberá colocar apenas se acuerde. Usar método de barrera la primera semana y nuevo día de recambio. Si se olvida el recambio del segundo o tercer parche hasta 48 horas: recambiar normalmente, no es necesario método de barrera y se mantiene el día de recambio. Si el olvido es de más de 48 horas: cambiar y considerar nuevo día de recambio, utilizando método de barrera durante una semana.

Las zonas de aplicación recomendadas son la parte superior del tórax (excepto los senos), los glúteos, el abdomen y la parte superior y externa de los brazos. Cada parche debe ser utilizado en forma continua durante siete días: el día de “cambio de parche” éste debe ser removido y eliminado, aplicando inmediatamente un nuevo parche (días octavo y décimoquinto), en cualquiera de las áreas recomendadas. Para evitar irritaciones, se aconseja no aplicar el nuevo parche exactamente en el mismo lugar sobre la piel, ni tampoco en zonas enrojecidas o con heridas. Para asegurar la efectividad anticonceptiva no debe colocarse sobre áreas de la piel en que se vaya a aplicar cremas, maquillajes, lociones, polvos u otros productos.

Farmacocinética. Después de aplicados los parches tanto el NGM como el EE son rápidamente detectados en plasma, alcanzando concentraciones estables a las 48 horas, las que se mantienen dentro de los rangos de referencia para ambos esteroides. Estos niveles plasmáticos persisten, asegurando además dos días adicionales de protección en caso de olvido.

La vía transdérmica logra niveles plasmáticos bastante estables de ambos esteroides, eliminando los máximos y mínimos diarios de concentración de la droga en sangre que ocurren con los anticonceptivos orales. La farmacocinética es muy similar para las diferentes áreas de aplicación.

Con la administración transdérmica se evita el primer paso hepático del *norelgestromín* y del *etinil estradiol*.

El objetivo del sistema del PAHT es proporcionar una eficacia anticonceptiva equivalente a los AOs, con una mayor facilidad de uso. Es un método fácilmente reversible.

El PAHT tiene las mismas *contraindicaciones* que los anticonceptivos hormonales combinados orales de tercera generación, así como patrones de efectos adversos similares: síntomas mamarios, hemorragia intermenstrual, cefalea, náusea y dolor abdominal. Por ser el NGM menos androgénico se describe una baja incidencia de acné, hirsutismo y grasitud de la piel. Los estudios señalan poco o ningún aumento de

peso entre las usuarias. La mayoría de las reacciones en el lugar de la aplicación son leves a moderadas, y menos del 2% de las pacientes abandonaron por esta razón⁽¹³⁻¹⁵⁾.

BIBLIOGRAFÍA

1. Henzl MR, Loomba PK. Transdermal delivery of sex steroids for hormone replacement therapy and contraception. *J Reprod Med* 2003; 48: 525-40.
2. Forinash AB, Evans SL. New hormonal contraceptive: a comprehensive review of the literature. *Pharmacotherapy* 2003; 23: 1.573-91.
3. Burkman RT. The transdermal contraceptive system. *Am J Obstet Gynecol.* 2004; 190: 49-53.
4. Abrams LS, Skee DM, Wong FA, Andersen NJ, Leese PT. Pharmacokinetics of norelgestromin and ethinyl estradiol from two consecutive contraceptive patches. *L Clin Pharmacol.* 2001; 41: 1.232-7.
5. Creasy GW, Fisher AC, Hall N, Shargold GA. Transdermal contraceptive patch delivering norelgestromin and ethinyl oestradiol. Effects on the lipid profile. *J Reprod Med* 2003; 48: 179-86.
6. La Guardia KD. Performance of contraceptive patch compared with oral contraceptive pill in a high risk population. *Obstet Gynecol* 2006; 108: 1.553-4.
7. Sicut BL. Ortho Evra, a new contraceptive patch. *Pharmacotherapy.* 2003; 23: 472-80.
8. Henzl MR. Norgestimate: from laboratory to three clinical indications. *J Reprod Med* 2001; 46: 647-61.
9. Abrams LS, Skee DM, Natarajan J, Wong FA, Andersen GD. Pharmacokinetics of a contraceptive patch containing norelgestromin and ethinyl oestradiol at four application sites. *Br J Clin Pharmacol* 2002; 53: 141-6.
10. Smallwood GH, Meadow ML, Levitran JP, Shargold FA, Fisher AC, Creasy GW. Efficacy and safety of transdermal contraceptive system. *Obstet Gynecol.* 2001; 98: 799-805.
11. Zieman M, Guillebaud J, Weisberg E, Shargold GA, Fisher AC, Creasy GW. Contraceptive efficacy and cycle control with the Ortho Evra/Evra transdermal system: the analysis of pooled data. *Fertil Steril* 2006; 77: 13-8.
12. Zacur HA, Hedon B, Mansour D, Fisher AC, Creasy GW. Integrated summary of Ortho Evra/Evra contraceptive patch adhesions invariated climates and conditions. *Fertil Steril.* 2006; 77: 32-5.
13. White T, Jain JK, Stanczyk FZ. Effect of oral versus transdermal steroidal contraceptives on androgenic markers. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 192: 2.055-9.
14. Stewart FH, Kaunitz AM, La Guardia KD, Karvois DL, Fisher AC, Friedman AJ. Extended use of transdermal norelgestromin/ethinyl oestradiol: a randomized trial. *Obstet Gynecol.* 2005; 105: 1.389-96.
15. Jick SS, Kaye JA, Russmann S, Hick H. Risk of nonfatal venous thromboembolism in women using a contraceptive transdermal patch and oral contraceptives containing norgestimate and ethinyl oestradiol. *Contraception* 2006; 73: 223-8.

