

Original

Dermatitis de contacto por sistemas transdérmicos de estrógenos

G. Baz, S. Quirce, L. Montoya^a, M.^a D. Alonso, E. Aragonese y M. Sánchez-Cano

Servicios de Alergología y "Ginecología. Hospital Ramón y Cajal. Madrid

Fundamento: La administración de fármacos por vía transdérmica, tales como escopolamina, nitroglicerina, nicotina, clonidina y estradiol, está siendo cada vez más utilizada. La dermatitis alérgica de contacto por estradiol se ha descrito en pocas ocasiones. *Métodos:* Se han estudiado 15 mujeres que desarrollaron reacciones locales al utilizar sistemas terapéuticos transdérmicos (TTS) con 17 β -estradiol y que se remitieron para su posterior estudio alergológico. A todas las pacientes se les realizó pruebas epicutáneas con Estraderm TTS 50, parche placebo (Estraderm TTS sin estrógeno) y Evopad. También se les realizó una prueba con Oestraclín gel (17 β -estradiol) y sus excipientes (carbopol, trietanolamina, etanol). *Resultados:* Dos pacientes presentaron resultados positivos al Estraderm TTS, Evopad y Oestraclín; el resto de las pruebas fueron negativas. Tres pacientes mostraron irritación en la zona de aplicación a las 48 horas, que había desaparecido a las 96 horas. El resto de las enfermas no sufrió reacción alguna. *Conclusiones:* Las reacciones locales aparecidas tras la aplicación de sistemas terapéuticos transdérmicos de estrógenos se deben, en la mayor parte de los casos, a un efecto irritativo y no a una sensibilización frente al producto activo.

PALABRAS CLAVE: Hipersensibilidad retardada / Pruebas epicutáneas / Sistemas transdérmicos / Estradiol.

Contact dermatitis due to transcutaneous estrogen administration

Background: Transcutaneous administration of drugs, such as scopolamine, nitroglycerin, nicotine, clonidine, and estradiol, is increasingly used. Estradiol-induced contact allergic dermatitis has been rarely reported. *Methods:* We studied 15 women who developed local skin reactions to transcutaneous therapeutic systems (TTS) with 17 β -estradiol and were referred for allergy testing. All of them underwent cutaneous patch tests with Estraderm TTS 50, placebo (Estraderm TTS without estrogen), Evopad, and Oestraclin gel (17 β -estradiol) and its excipients (carbopol, trietanolamine, ethanol). *Results:* Two patients showed positive results to Estraderm TTS, Evopad, and Oestraclin. The remaining agents gave negative results. Three patients developed cutaneous redness in the patch testing area at 48 hours that disappeared after 96 hours. No reaction was observed in the other patients. *Conclusions:* In most of the cases, local cutaneous reactions following the application of estrogen transcutaneous therapeutic systems is due an irritative effect rather than to a sensitization against the active product.

KEY WORDS: Delayed hypersensitivity / Cutaneous patch testing / Transcutaneous systems / Estradiol.

En la mujer menopáusica se producen una serie de cambios en la producción y secreción de gonadotropinas, a la vez que en las concentraciones de estradiol, lo cual ocasiona una serie de síntomas de origen vasomotor (sofocos, ataques de sudoración), cambios tróficos en órganos urogenitales (sequedad de vagina, prurito, infecciones locales), alteraciones en la piel, problemas psicológicos (depresión, ansiedad), osteo-

porosis y aterosclerosis, con aumento de riesgo de infarto de miocardio y otras enfermedades vasculares.

Estos efectos del déficit hormonal pueden eliminarse mediante terapia estrogénica sustitutiva, la cual puede administrarse por vía oral, mediante inyección de preparados de depósito, pomadas o vía transdérmica¹.

Los sistemas transdérmicos de estrógenos, tam-

bién conocidos como TTS, presentan la ventaja de eludir el primer paso de metabolización gastrointestinal y hepática del fármaco, con lo que se evita un aumento en la producción de proteínas por el hígado y las altas concentraciones pico del fármaco en sangre gracias a la liberación controlada de estradiol.

A pesar de dichas ventajas, que han confirmado su gran utilidad, no están exentos de efectos secundarios^{2,3}. Una de las limitaciones en su uso son las reacciones locales, en la mayoría de las ocasiones irritantes, descritas entre el 17 y el 40 % según diversos autores y que llevan a que se suprima su administración entre el 2 y el 7 % de las pacientes tratadas.

No obstante, también se han implicado a los diferentes componentes de los parches, tales como hidroxipropilcelulosa⁴, etanol⁵, adhesivo⁶ y al propio 17 β-estradiol^{7,8} en verdaderas reacciones de hipersensibilidad.

MATERIAL Y METODOS

Se ha realizado un estudio prospectivo en 15 pacientes remitidas por el servicio de Ginecología por presentar reacciones locales a los TTS de estrógenos. A todas ellas se les realizó pruebas epicutáneas de contacto con la batería estándar de alérgenos (True test, Pharmacia, Uppsala, Suecia). Del mismo modo, se realiza-

ron pruebas epicutáneas con 17β-estradiol en TTS (Estraderm TTS 50, Ciba-Geigy SA, Barcelona, España; Evopad, Cilag SA, Madrid, España) mediante su aplicación en zona glútea y en días separados así como en gel tópico (Oestraclín, Seid SA, Barcelona, España). A su vez se probó el compuesto activo puro (17β-estradiol) en vaselina al 1%, parche placebo de Estraderm TTS y los excipientes del oestraclín gel en vaselina a las siguientes concentraciones: carbopol 1%, trietanolamina 2% y etanol. Los tres productos comerciales probados en este estudio contenían como principio activo 17β-estradiol.

El parche de estraderm TTS esta formado por varias capas: lámina de soporte, compuesta a su vez de dos capas: exterior de polietilenterfenalato e interior de etinelnvinilacetato; reservorio del fármaco que contiene estradiol, etanol e hidroxipropilcelulosa; membrana de liberación controlada consistente en un copolímero de etilenvinilacetato y parafina líquidas; adhesivo con parafina y poliisobutileno, y por último, se encuentra el protector de la membrana de liberación que consiste en una membrana de polietilentereftalato, recubierta por un lado de silicona, que se encuentra unida al adhesivo y que se retira en el momento de la aplicación.

El Evopad es un parche monocapa formado por una matriz adhesiva monocapa en la cual el estradiol se encuentra distribuido de manera uniforme. Esta matriz se encuentra protegida en su superficie externa por una hoja posterior de teraftalato de

Tabla I. Resultados de las pruebas epicutáneas a las 48/96 horas

Prueba	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
True test	-/-	-/-	-/-	-/-	1/1	1,5,9,23	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	23/23	-/-	NR
Estraderm TTS 50	+/-	-/-	-/-	-/-	-/-	+/-	-/-	-/-	-/-	-/-	-/-	+/-	+++/>		

1 = níquel; 5 = mezcla cañas; 9 = mezcla quinoleinas; 23 = tiomersal. NR = no realizado. *Lesión irritativa.

de polietileno, mientras que la superficie adhesiva del parche está cubierta por una capa de poliéster, que se retira antes de aplicar el parche en la piel.

La lectura de estas pruebas se realizó a las 48 y 96 horas siguiendo las recomendaciones de la I.C.D.R.G. Además, se realizó a todas las pacientes pruebas cutáneas en *prick* con batería de aeroalergenos habituales para determinar su estado atópico.

RESULTADOS

Durante un año se estudiaron 15 mujeres, con una edad media de 56,2 años (intervalo: 42-60 años), que habían presentado reacciones consistentes en eritema y prurito en la zona de aplicación del parche de estrógeno.

El motivo de la utilización de la terapia hormonal sustitutiva fue histerectomía más doble anexectomía en 10 pacientes y las cinco restantes eran post-menopáusicas. La duración media del tratamiento con TTS de estrógenos fue de 28 meses, con un intervalo de 2 meses a 5 años. La clínica comenzó en nueve de los casos en los tres primeros meses de tratamiento y en el resto, tras más de un año. En el momento del estudio la mayoría de las pacientes continuaban usándolo. El producto comercial usado fue en 11 casos Estraderm TTS, en dos Absorlent, en uno Evopad y, por último, sólo una paciente utilizaba Oestraclín. Sólo una de las pacientes era atópica, pero sin expresividad clínica. El resultado de las pruebas epicutáneas se muestra en la tabla I.

bastante comunes y en la mayoría de los casos se deben a un efecto irritativo, el cual se puede intentar disminuir cambiando el lugar de aplicación del parche^{2,3}. No obstante, se ha descrito que diferentes componentes del parche, en la mayoría de los casos distintos del principio activo, pueden causar eccema alérgico de contacto^{4,6}, verdadera reacción de hipersensibilidad tipo IV. Tan sólo en raras ocasiones se ha descrito al propio estrógeno como causa de la dermatitis de contacto^{7,8}.

En el estudio realizado solamente se detectaron dos verdaderos eccemas alérgicos de contacto a los componentes de los TTS; el estrógeno (17 β -estradiol) fue el agente etiológico en ambos casos. La respuesta de una de las enfermas (caso 15) al 17 β -estradiol en vaselina fue negativa, lo que pudo deberse a una baja concentración del fármaco probado o a una menor sensibilización de la paciente. En otros tres casos se observaron reacciones locales de mecanismo no alérgico, lo cual sugería una acción irritativa de los componentes de los parches; se observó una mejor tolerancia al Evopad parche monocapa. En las restantes pacientes no se observaron reacciones locales, probablemente debido a la variabilidad de la respuesta en función del lugar de aplicación. Se ha descrito que esta irritación se puede minimizar si se cambia el lugar de aplicación cada 24-48 horas, si se permite la evaporación del alcohol de la superficie durante algunos segundos, si se evita el empleo en lugares calientes o húmedos y si no se aplica en áreas de la piel cubiertas con talco o perfume². La nalga suele ser el lugar menos propenso a la irritación cutánea. Sólo en las pacientes con sensibilización a los estrógenos fue necesario suspender la terapia hormonal sustitutiva.

DISCUSION

Los sistemas terapéuticos transdérmicos representan un gran avance en el campo del tratamiento hormonal sustitutorio. Las reacciones adversas cutáneas debidas a dichos sistemas son

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Sitruk-Ware R. Estrogen therapy during menopause. Practical treatment recommendations. *Drugs* 1990; 39: 203-217.
2. Hogan DJ, Maibach HI. Adverse dermatologic reac-

- tions to transdermal drug delivery systems. *J Am Acad Dermatol* 1990; 22: 811-814.
3. Balfour JA, Heel RC. Transdermal estradiol. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic efficacy in the treatment of menopausal complaints. *Drugs* 1990; 40: 561-82.
 4. Schwartz BK, Clendenning WE. Allergic contact dermatitis from hydroxypropylcellulose in a transdermal estradiol patch. *Contact Dermatitis* 1988; 18: 106-108.
 5. Pecquet C, Pradalier A, Dry J. Allergic contact dermatitis from ethanol in a transdermal estradiol patch. *Contact dermatitis* 1992; 27: 275-276.
 6. McBurney EY, Boustany S, Collins JH. Contact dermatitis to transdermal estradiol system. *J Am Acad Dermatol* 1989; 20: 508-510.
 7. Carmichael AJ, Foulds YS. Allergic contact dermatitis from oestradiolin oestrogen patches. *Contact Dermatitis* 1992; 26: 194-195.
 8. Allergic contact dermatitis from estradiol in a transdermal therapeutic system. *Allergy* 1996; 51: 62-63.

G. Baz
Servicio de Alergia
Hospital Ramón y Cajal
Carretera de Colmenar, km 9,100
28034 Madrid