



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
CUAUTITLÁN CAMPUS-1**

**IONTOFORESIS: UN MÉTODO ALTERNATIVO PARA
LA ADMINISTRACIÓN TRANSDÉRMICA DE
PRINCIPIOS ACTIVOS A TRAVÉS DE LA PIEL.**

TESIS

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO**

**PRESENTA:
JOSÉ ROBERTO HERNÁNDEZ HERNÁNDEZ**

**ASESOR:
DRA. FLORA ADRIANA GANEM RONDERO**

CUAUTITLÁN IZCALLI, EDO. DE MÉX.

2012



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN
UNIDAD DE ADMINISTRACIÓN ESCOLAR
DEPARTAMENTO DE EXÁMENES PROFESIONALES**

U. N. A. M.

ASUNTO: VOTO APROBATORIO

**DRA. SUEMI RODRÍGUEZ ROMO
DIRECTORA DE LA FES CUAUTITLÁN
PRESENTE**



**ATN: L.A. ARACELI HERRERA HERNÁNDEZ
Jefa del Departamento de Exámenes
Profesionales de la FES Cuautitlán**

Con base en el Art. 28 del Reglamento de Exámenes Profesionales nos permitimos comunicar a usted que revisamos la **Tesis:**
Iontoforesis un método alternativo para la administración de principios activos a través de la piel.

Que presenta el pasante: **José Roberto Hernández Hernández**
Con número de cuenta: 406023382 para obtener el Título de: Químico Farmacéutico Biólogo

Considerando que dicho trabajo reúne los requisitos necesarios para ser discutido en el **EXAMEN PROFESIONAL** correspondiente, otorgamos nuestro **VOTO APROBATORIO**.

ATENTAMENTE
“POR MI RAZA HABLARA EL ESPÍRITU”
Cuautitlán Izcallí, Méx. a 12 de septiembre de 2011.

PROFESORES QUE INTEGRAN EL JURADO

	NOMBRE	FIRMA
PRESIDENTE	Dra. Flora Adriana Ganem Rondero	
VOCAL	Dr. Rafael Villalobos García	
SECRETARIO	QFB. Adriana Lucero González González	
1er SUPLENTE	M. en C. Elvia Adriana Morales Hipólito	
2do SUPLENTE	M. en C. Néstor Mendoza Muñoz	

NOTA: los sinodales suplentes están obligados a presentarse el día y hora del Examen Profesional (art. 120).
HHA/pm

DEDICATORIAS

La finalización de mi tesis esta dirigida a las personas que han estado conmigo en momentos indispensables que me inspiran a buscar ser el mejor cada día, ya que no será el único logro que realizaré a lo largo de mi vida.

En primer lugar reconoceré a mí familia, la cual es el principal cimiento de mis logros a través de la vida y del tiempo, es por tal motivo que agradezco a mis padres y a mis hermanos el apoyo que me otorgaron para llegar a esta instancia, así como su comprensión de todo el tiempo que invertí en el estudio y que no estuve con ellos, no tengo palabras para decirles gracias "por todo" siempre estaré agradecido con ustedes y esta tesis también es su esfuerzo, así que siéntanla suya.

A la Srta. Lizbeth González, en primera agradezco el conocerte ya que fue lo mejor que me pudo haber pasado y en segunda por estar conmigo en todo este proceso de preparación profesional, te agradezco el apoyo, el ánimo y las ganas que me inspiraste para seguir adelante, intentando día con día y sin bajar las manos en los obstáculos difíciles que tu bien sabes cuales fueron dar lo mejor de mí, solo me queda decirte que éste título también es tuyo, y sé que este es tan solo uno de muchos logros que haremos juntos, pase lo que pase siempre estarás en mi corazón y espero estar yo siempre en el tuyo.

Y por último, a la Dra. Adriana Ganem porque siempre tiene esa calidez humana y humildad que la identifican como una excelente persona de la que vale la pena aprender, gracias por todo el apoyo y tiempo dedicado para que esta tesis profesional se concluyera con éxito, solo le digo que para mí no solo es una profesora sino también una buena amiga y le doy las gracias por todo.

AGRADECIMIENTOS

Agradezco la oportunidad de la Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán el formar parte de ella, y ser historia de una gran institución.

Gracias a la Facultad de estudios superiores Cuautitlán por su sistema de búsqueda tanto bibliográfica como hemerográfica, lo cual me ayudo a finalizar con éxito el desarrollo del contenido de mi tesis profesional.

“Por mi raza hablara el espíritu”

ÍNDICE GENERAL

CONTENIDO

PÁGINAS

ÍNDICE GENERAL DE FIGURAS, TABLAS Y ABRERVIATURAS.....	01
RESUMEN GENERAL.....	03
OBJETIVO GENERAL.....	04

CAPÍTULO 1- PIEL

1.1 INTRODUCCIÓN.....	05
1.1.1 LA PIEL COMO UNA BARRERA A LA PERMEACIÓN.....	05
1.2 ESTRUCTURA DE LA PIEL Y VÍAS DE PENETRACIÓN.....	06
1.3 EPIDERMIS.....	08
1.3.1 ESTRATO BASAL O GERMINATIVO.....	12
1.3.2 ESTRATO ESPINOSO.....	12
1.3.3 ESTRATO GRANULOSO.....	13
1.3.4 ESTRATO LÚCIDO.....	13
1.3.5 ESTRATO CÓRNEO.....	14
1.4 DERMIS.....	15
1.5 HIPODERMIS.....	16
1.6 ANEXÓS CUTÁNEOS.....	16
1.6.1 UÑAS.....	16
1.6.2 UNIDAD FOLÍCULO-SEBÁCEA.....	17
1.6.3 GLÁNDULAS SUDORIPARAS.....	17
1.6.3.1 GLÁNDULAS ECRINAS.....	17
1.6.3.2 GLÁNDULAS APÓCRINAS.....	17
1.6.3.3 GLÁNDULAS SEBÁCEAS.....	18
1.7 MODIFICACIÓN DEL ESTRATO CÓRNEO.....	18
1.7.1 HIDRATACIÓN.....	18
1.7.2 POTENCIADORES DE PENETRACIÓN.....	18
1.7.2.1 ÁCIDOS GRASOS.....	20
1.7.2.2 TERPENOS.....	20
1.7.2.3 ALCOHOLES.....	20
1.7.2.4 DMSO (DIMETILSULFÓXIDO).....	21
1.7.2.5 PG (PROPILENGLICOL).....	21
1.7.2.6 OTROS POTENCIADORES.....	21
1.8 FACTORES BIOLÓGICOS QUE CONDICIONAN LA PERMEABILIDAD DE LA PIEL.....	22
1.8.1 HIDRATACIÓN DE LA PIEL.....	22
1.8.2 ESTADO DE LA PIEL.....	22
1.8.3 LIPOFÍLIA DE LA PIEL.....	22
1.8.4 VEHÍCULO.....	23
1.8.4.1 OCLUSIVIDAD.....	23
1.8.4.2 CAPACIDAD DE PENETRACIÓN DEL VEHÍCULO.....	23
1.8.4.3 TENSOACTIVOS.....	23
1.8.4.4 DISOLVENTES.....	23
1.9 MECANISMOS DE PERMEACIÓN.....	24
1.9.1 LEYES DE DIFUSIÓN DE FICK.....	25

CAPITULO 2- IONTOFORESIS

2.1 IONTOFORESIS.....	29
2.1.1 ANTECEDENTE.....	29
2.2 SISTEMAS DE LIBERACIÓN TRANSDÉRMICO.....	31

2.2.1 CONCEPTO.....	31
2.3 CONSIDERACIONES.....	31
2.4 BENEFICIOS E INCONVENIENTES.....	31
2.5 CARACTERÍSTICAS DE LIBERACIÓN DE LOS SISTEMAS TRANSDÉRMICOS.....	35
2.5.1 PARCHES.....	35
2.6 IONTOFORESIS.....	36
2.6.1 DEFINICIÓN.....	36
2.7 DESCRIPCIÓN DEL DISPOSITIVO.....	37
2.8 FORMULACIÓN DEL DISPOSITIVO.....	38
2.9 FACTORES QUE AFECTAN EL TRANSPORTE DE FÁRMACOS.....	39
3.1 PERMESELECTIVIDAD.....	40
3.2 MECANISMOS DE TRANSPORTE IONTOFORÉTICO.....	41
3.2.1 REPULSIÓN ELÉCTRICA.....	41
3.2.2 ELECTROÓSMOSIS.....	41
3.4 ASPECTOS MECANÍSTICOS.....	42
3.5 USOS DE LA IONTOFOREISIS.....	45
3.6 BENEFICIOS DE LA IONTOFORESIS.....	46
3.7 DESVENTAJAS DE LA IONTOFORESIS.....	46
3.8 PARAMETROS PARA LA APLICACIÓN DE IONTOFORESIS.....	47
3.8.1 COLOCACIÓN Y TAMAÑO DEL ELECTRODO.....	47
3.8.2 POLARIDAD.....	47
3.8.3 AMPLITUD DE LA CORRIENTE.....	47
3.8.4 TIEMPO DE TRATAMIENTO.....	47
3.9 INSTRUCCIONES GENERALES PARA LA ESTIMULACIÓN ELÉCTRICA.....	48
4.1 APLICACIONES DEL MÉTODO IONTOFORÉTICO.....	50
4.2 APLICACIÓN DE LA IONTOFORESIS EN OTRAS DICIPLINAS.....	51
4.2.1 OFTALMOLOGÍA.....	51
4.2.2 ODONTOLOGÍA.....	53
4.2.3 OTORRINOLARINGOLOGÍA.....	53
4.3 COMBINACIÓN DE PROMOTORES DE ABSORCIÓN QUÍMICOS.....	54
4.4 COMERCIALIZACIÓN.....	55
4.5 PARCHES IONTOFÓRETICOS COMERCIALIZADOS.....	56
4.5.1 VYTERIS TRANSDÉRMICO.....	56
4.5.2 FENTANILO TRANDÉMICO.....	56
4.6 IONTOFORESIS INVERSA.....	59
4.7 LIBERACIÓN TRANSDÉRMICO ANTISENTIDO.....	61
4.8 CONCLUSIÓN GENERAL.....	62
4.9 REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS Y HEMEROGRÁFICAS	64

ÍNDICE DE FIGURAS

DESCRIPCIÓN	PÁGINA
■ Figura 1. Absorción transdérmica. (Guy, 1989).....	06
■ Figura 2. Diagrama simplificado del estrato córneo y dos posibles microvías de transporte. (Barry, 2001).....	07
■ Figura 3. Estructura de la piel y las macrovías en el proceso de absorción percutánea y liberación transdérmica. (Guy, 1989).....	08
■ Figura 4. Componentes de la piel y sus funciones (Guy, 1989).....	09
■ Figura 5. Diferenciación epidérmica. (Guy, 1989).....	10
■ Figura 6. Unidad polisebácea. (Whittle y Baldassare, 2004).....	15
■ Figura 7. A) Unidad folículo sebácea. B) Glándulas sudoríparas. (Whittle y Baldassare, 2004).....	15
■ Figura 8. Sistema de administración transdérmica (Bétes y Duran, 2002).....	31
■ Figura 9. sistema de liberación transdérmica tipo matricial.....	36
■ Figura 10. Sistema de liberación transdérmica tipo reservorio.....	36
■ Figura 11. Representación simplificada de los componentes de un parche transdérmico iontoforético. (Remington, 2003).....	37
■ Figura 12. Diagrama esquemático de la transferencia de un ion durante la iontoforesis.....	38
■ Figura 13. Diagrama de un mecanismo iontoforético. (Yiping y cols., 2005).....	41
■ Figura 14. Colocación de electrodos para la iontoforesis. (Cameron, 2009).....	47
■ Figura 15. Efecto de la distancia entre los electrodos. (Cameron, 2009).....	48
■ Figura 16. Iontoforesis transcorneana en un conejo. (Sheppard y Donnenfeld ,2007).....	52
■ Figura 17. Diagrama del aparato utilizado para iontoforesis transecleral. (Sheppard y Donnenfeld, 2007).....	53
■ Figura 18. Vyteris sistema de liberación iontoforético de lidocaína. (Yogeshvar y cols, 2004).....	56
■ Figura 19. Sistema colector de fármaco en forma de gel.....	58
■ Figura 20. Capa adhesiva del parche transdérmico de Fentanilo.....	58
■ Figura 21. Absorción transdérmica de Fentanilo. (González, 2003).....	59
■ Figura 22. GlucoWatch® Automatic Glucose Biographer dispositivo aprobado por la FDA para el monitoreo de la glucemia. (http://www.fmd.org.mx/).....	60
■ Figura 23 . El GlucoWatch® Automatic Glucose Biographer genera una corriente eléctrica que atrae los iones. (http://www.fmd.org.mx/).....	61

ÍNDICE DE TABLAS

DESCRIPCIÓN	PÁGINA
■ Tabla 1. Importancia relativa de los apéndices sobre la permeabilidad del agua a través de la piel. (Pareja, 1998).....	29
■ Tabla 2. Vademécum de fármacos para administración iontoforética. (Rodríguez, 2008).....	32
■ Tabla 3. Fármacos que mejoraron sus propiedades de permeación con el uso de la iontoforesis.....	50

ABREVIATURAS

- ACV- AZICLOVIR
- AZT- ZIDOVUDINA
- DEX- DEXAMETASONA
- DMA- DIMETIL ACETAMIDA
- EtOH- ETANOL
- HPMC- HIDROXIPROPILMETILCELULOSA
- OA- ÁCIDO OLEICO
- PEG 4000- POLIETILENGLICOL 4000
- PG- PROPILENGLICOL
- PRP- PROTEINA RICA EN PROLINA
- PVAc- POLIVINILACETATO
- PVP- POLIVINILPIRROLIDONA
- SC- ESTRATO CÓRNEO
- UV- ULTRAVIOLETA
- ORL- OTORRINOLARINGOLOGÍA

RESUMEN

En este trabajo profesional de tesis se efectuó una búsqueda bibliográfica y hemerográfica detallada acerca de iontoforesis como técnica de promoción de absorción transdérmica de principios activos, explicando su mecanismo de acción, destacando las ventajas y desventajas que presenta, sus aplicaciones a nivel clínico y científico, fármacos con los que se ha probado su eficiencia, seguridad y las vías de administración en las que se ha empleado ó en su caso utilizado como método alternativo de dosificación. Además, se aborda el concepto de iontoforesis reversa, muy estudiada con la intención de aplicarla en métodos de diagnóstico para la cuantificación de sustratos biológicos o fármacos a nivel intersticial. Por lo tanto es adecuado conocer el enfoque y alcance de los principios que contribuyen al desarrollo de mecanismos de liberación transdérmica, inicialmente se debe abordar la comprensión de la principal barrera de permeación “estrato córneo” que se caracteriza por ser una membrana naturalmente impermeable y muy selectiva al ingreso de sustancias. La mayoría de las moléculas la utiliza como microvía para el ingreso a nivel sistémico por un proceso pasivo, aunque no es la única vía de penetración de fármacos, también existe el transporte por aparato polisebáceo y glándulas sudoríparas. Las moléculas de fármacos en su camino atraviesan diferentes zonas lipofílicas e hidrofílicas. Gran parte de las investigaciones sobre las propiedades biológicas y bioquímicas del estrato córneo tienen como finalidad, entender los fenómenos de transporte, el efecto de los promotores de absorción y el proponer sistemas o dispositivos efectivos para la liberación transdérmica de fármacos, esto con el fin de garantizar que el fármaco tenga una apropiada farmacocinética, farmacodinamia y estabilidad en el sistema creado. Un adecuado desarrollo de estos sistemas implica tomar en cuenta diversos factores fisicoquímicos y biológicos, tales como peso molecular, coeficiente de partición, concentración del fármaco, pH del medio, fuerza iónica, uso de potenciadores promotores de absorción, estado de la piel e hidratación.

Entre las estrategias más prometedoras para lograr una entrega efectiva de fármacos a través de la piel, se puede mencionar a la iontoforesis. Esta consiste en la aplicación de una pequeña corriente eléctrica, la cual promueve el paso tanto de sustancias con carga (repulsión eléctrica), como sin carga (flujo electroosmótico). Los factores antes mencionados son considerados de gran importancia, ya que las sustancias y materiales utilizados para el desarrollo del dispositivo iontoforético deben de conjugarse para buscar la máxima estabilidad tanto en la formulación como en el dispositivo permitiendo el aumento de la permeabilidad del estrato córneo. Así se confiará en que la entrega del fármaco podrá alcanzar capas profundas de la piel, desde donde es posible acceder a circulación sistémica para obtener el efecto terapéutico deseado.

El desarrollo de los sistemas transdérmicos ha incursionado en áreas de la terapéutica de manera importante, ya que no sólo se emplean para terapias locales y sistémicas, sino también para la extracción de sustratos para el diagnóstico y el monitoreo del funcionamiento fisiológico, mediante un mecanismo de liberación transdérmica inversa o reversa, método que ayuda tanto al paciente como al especialista de la salud al seguimiento del tratamiento para tomar mejores decisiones acerca de su enfermedad.

El desarrollo y la investigación de este tipo de dispositivos, nos lleva a una época moderna caracterizada por métodos de liberación y administración de fármacos cada vez más especializados, evitando situaciones metabólicas que regularmente desencadenan en la inactivación o el inadecuado efecto terapéutico buscado, causando así, severos daños en tejidos u órganos que se encargan de la distribución, biotransformación y eliminación de estos. Lo que se pretende es una administración más cómoda para el paciente dejando atrás el uso excesivo de agujas o equipo que cause rutinariamente un daño tisular o bien para evitar daño gástrico como náuseas, vómito, irritación etc., evitando por otra parte la posible degradación de los fármacos por efecto del pH, enzimas presentes en el tracto gastrointestinal o bien por efecto de primer paso hepático. La liberación iontoforética ya es una realidad comercial hay cada vez más estudios que confirman la efectividad de esta técnica para definirla como una alternativa realmente interesante para la administración transdérmica de fármacos.

OBJETIVO GENERAL

Reunir información actualizada sobre la aplicación de corriente eléctrica (iontoforesis) como una estrategia para vencer de manera reversible la barrera de permeabilidad cutánea, favoreciendo el paso de fármacos a través de la piel, destacando las ventajas y desventajas que presenta, exponiendo sus mecanismos de acción y abordando ejemplos de aplicaciones esto con la finalidad de ofrecer a la comunidad académica un documento de fácil consulta que permita a las personas interesadas en el tema tener una aproximación general sobre los avances y resultados obtenidos hasta ahora, que lo remita a casos y referencias específicas.

CAPÍTULO 1-PIEL

La piel es lo más profundo que hay en el hombre (Paul Valéry)

1.1 INTRODUCCIÓN

1.1.1 LA PIEL COMO UNA BARRERA A LA PERMEACIÓN

Algunos de los principios que contribuyeron al desarrollo de la liberación transdérmica involucraron la comprensión de la formación, estructura y mecanismos de transporte del estrato córneo, principal barrera de permeación en la piel. Desde 1924 Rein planteó una hipótesis, en la cual, decía que la principal resistencia del transporte transdérmico era debida a una capa de células unidas a la epidermis conocidas como estrato córneo (Rein, 1924).

Blank (Banga y Chien, 1988), subsecuentemente sugirió esto como un hecho, haciendo experimentos en los que se retiró la capa córnea de la superficie de la piel, demostrando que la tasa de pérdida, de agua de la piel aumentaba dramáticamente, una vez que la última capa celular de la capa córnea se eliminaba. El trabajo de Scheuplin estableció que la penetración transdérmica estaba limitada por el estrato córneo. Él demostró que la impermeabilidad de la piel puede atribuirse a diversos factores, e.g., mecánicos, enzimáticos y químicos. Michaels y colaboradores realizaron diversos experimentos donde examinaron coeficientes de difusión, de diferentes fármacos a través del estrato córneo, encontrando diferencias significativas en la permeabilidad cutánea. De este modo, los esfuerzos en esta área se han enfocado a la búsqueda de estrategias que permitan alterar de manera reversible la barrera de permeabilidad impuesta por el estrato córneo. Estas estrategias incluyen el uso de promotores de absorción de tipo químico (actualmente los más utilizados), no obstante, la promoción conseguida con estas sustancias está limitada básicamente a moléculas de bajo peso molecular. Los promotores de tipo físico han resultado más eficientes que los químicos en la promoción del transporte de moléculas con pesos moleculares e hidrofília elevados. Entre los promotores, la iontoforesis ha resultado ser la más prometedora, con algunos sistemas disponibles ya comercialmente (Wingard, 1991).

1.2 ESTRUCTURA DE LA PIEL Y VÍAS DE PENETRACIÓN

La piel es el órgano más grande del organismo (1-2 m², equivale al 10% del total de la masa corporal). A pesar de su complejidad, su gran superficie y fácil acceso la hacen ideal como sitio para la administración de fármacos. Considerando también que es la parte que interactúa más íntimamente con el medio ambiente, a su vez cumple con funciones que pueden ser clasificadas de la siguiente manera: protectora, mantiene la hemostasia y nos proporciona sensibilidad. Brinda protección y regulación ante el ambiente, como anteriormente lo mencionamos, frente a cambios de temperatura, humedad y peligros ambientales (e.g., sustancias químicas, bacterias, hongos y radiación UV). Siendo el órgano más grande, mantiene la hemostasia del cuerpo, especialmente en términos de composición, regulación del calor corporal, control de presión sanguínea y juega además un rol en los sistemas de excreción (Ver figura 1).

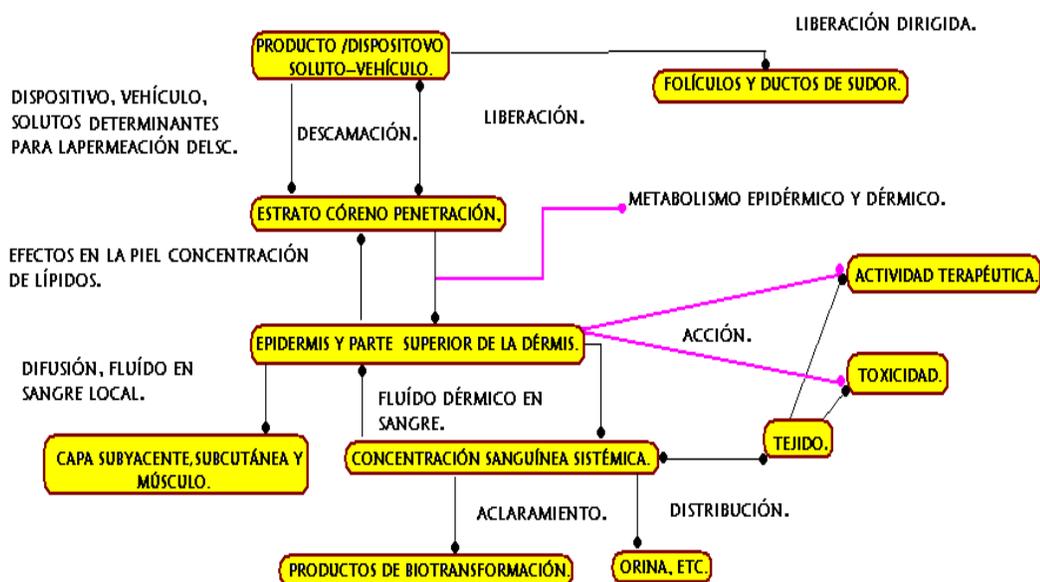


Figura 2. Absorción transdérmica. Sitios de acción, toxicidad y excreción. Modificada de Guy, 1989.

Y por último, la piel es el mayor órgano sensitivo, percibe cambios en el ambiente influida por: calor, presión, dolor, y microorganismos invasores. De ahí la importancia de que la piel se encuentre en un estado de regeneración y reparación continua.

En promedio, la superficie de la piel contiene de 40-70 folículos pilosos (elevadas densidades en la cabeza, cuello, hombros y cero densidad o casi nula en plantas del pie y palmas de manos) y 200-250 glándulas sudoríparas por cada centímetro cuadrado. Juntos ocupan cerca del 0.1%

del total de la superficie de la piel humana. Así pues, podría esperarse que componentes iónicos solubles en agua (como son péptidos y proteínas) ingresen en la piel por sus supuestos apéndices (Wang y cols., 2005) que son: uñas, pelo, glándulas sebáceas, sudoríparas y mamarias, todas ellas derivan de la epidermis (Field y cols., 2000). No obstante, la mayoría de los fármacos penetran la piel por difusión pasiva, ya sea por una vía transcelular o intercelular (Ver figura 2).

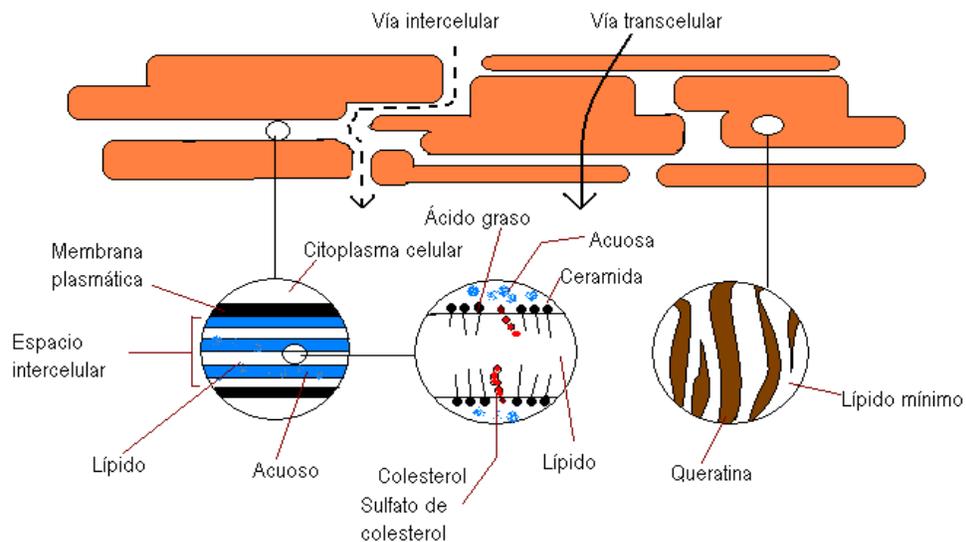


Figura 2. Diagrama simplificado del estrato córneo y dos posibles microvías de transporte. Modificada de Barry, 2001.

La piel consiste principalmente de tres grandes estratos: La epidermis, la dermis y la hipodermis. La dermis es una región vascularizada, y es la más gruesa de las capas (3-5mm de grueso), posee glándulas sudoríparas, folículos pilosos, terminaciones nerviosas y vasos linfáticos, actúa como el sitio de absorción sistémica de fármacos, la epidermis mientras tanto, constituye la capa limitante para la absorción transdérmica de los fármacos, su grosor es variado, 0.06mm en parpados y 0.8mm en la piel de la palma de la mano y plantas de los pies. La principal barrera de permeación reside en la parte más alta de la quinta capa de la epidermis, ésta es el estrato córneo, que tiene un grosor aproximado de 10 -20 μ m (depende mucho del nivel de hidratación) y actúa como una membrana protectora, que previene la pérdida de agua en la piel y limita el ingreso de sustancias químicas nocivas. Hay tres posibles rutas conocidas en la actualidad para la penetración de moléculas, las cuales son: A través de folículos pilosos con glándulas sebáceas asociadas (aparato pilosebáceo), a través de los conductos del sudor (glándulas sudoríparas) y a través del estrato córneo

(Ver figura 3). Como bien se sabe, el estrato córneo de la piel es normalmente impermeable a la mayoría de las moléculas. Sin embargo, la presencia de los folículos antes mencionados, favorece la transferencia de iones mediada por una corriente eléctrica. Esta transferencia de iones se demostró por primera vez por Morton en 1898 (Morton, 1898; Abramson y Gorin, 1939; Burnette y Ongpipananakul, 1988).

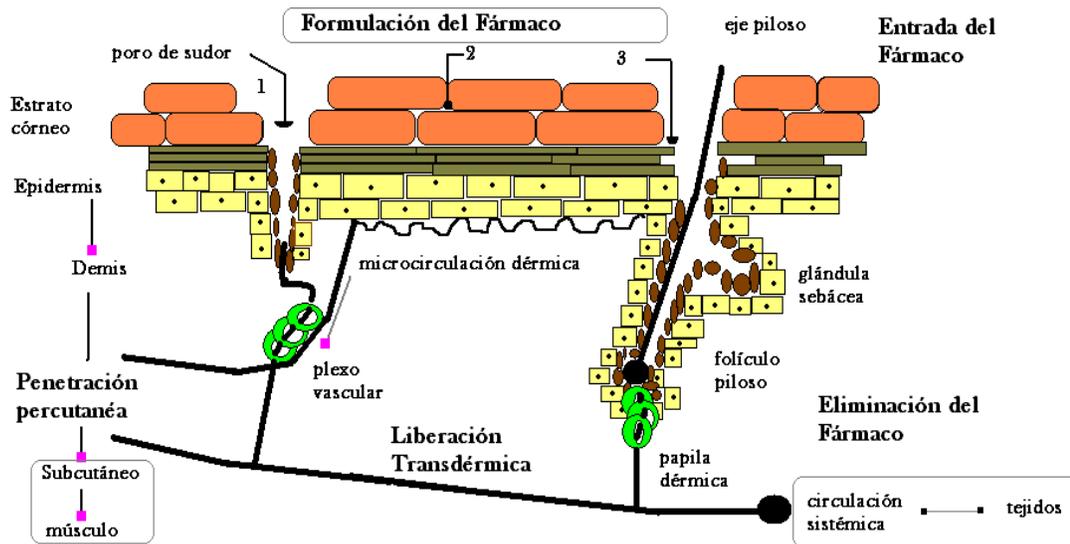


Figura 3. Estructura de la piel y las macrovías en el proceso de absorción percutánea y liberación transdérmica. 1) A través de conductos sudoríparos; 2) a través del estrato córneo continuo o 3) a través de los folículos pilosos con sus glándulas sebáceas asociadas. Modificada de Guy, 1989.

Estudios más recientes, han demostrado que la corriente eléctrica atraviesa la piel, pasando principalmente a través de las glándulas sudoríparas, y en menor medida, a través de folículos pilosos y glándulas sebáceas. Algunas observaciones interesantes de estos estudios fueron que el material liberado por iontoforesis, permanecía en la piel después de varios días de haber seguido el tratamiento. Esto puede ser debido a que hubo un estrechamiento o tapón físico en los poros de la piel (Abramson y Engel, 1941), pero este fenómeno se resuelve aproximadamente después de haber transcurrido un período de 5 días.

1.3 EPIDERMIS

La epidermis se origina de la hoja más externa del embrión llamada ectodermo. Es un epitelio escamoso estratificado y queratinizado constituido por cinco estratos, carece de vasos y se nutre por difusión de los capilares de la dermis (Persson, 2002). El estudio de la epidermis incluye la morfología, los cambios de los diferentes tipos de células, el dinamismo y la diferenciación de los procesos, la composición química de sus componentes subcelulares, los procesos metabólicos que ocurren en las células epidérmicas, localización, composición, y las propiedades físicas de la

barrera epidérmica. La epidermis realiza una gran cantidad de funciones (Ver figura 4).

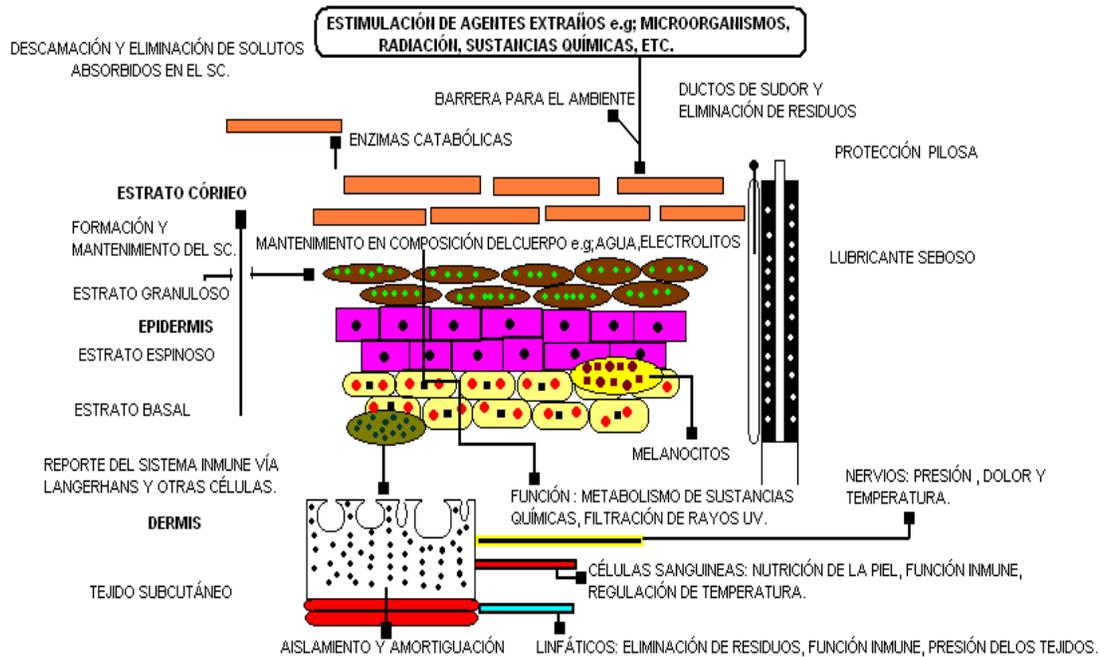


Figura 4. Componentes de la piel y sus funciones. Modificada de Guy, 1989.

Pero una de las funciones más importantes de la epidermis, es la generación del estrato córneo. La epidermis es un conjunto de aproximadamente 15 a 25 capas de células apiladas, hexagonales, que se encuentran embebidas en los lípidos intracelulares, cada célula es de aproximadamente $40\mu\text{m}$ de diámetro y $0.5\mu\text{m}$ de grosor, y como anteriormente se dijo, algunos lugares poseen una magnitud mayor como son: En las palmas de las manos, plantas del pie, y áreas que frecuentemente tienen una interacción física con el ambiente. Los elementos celulares de la epidermis están constituidos por queratinocitos, células pigmentarias (melanocitos), terminaciones nerviosas y células de Langerhans, que tienen un papel importante en reacciones inmunológicas, no contiene capilares, y recibe sus aportes nutritivos por difusión a partir de la dermis.

Las células del estrato córneo son originadas por la capa viable de células en la epidermis, y esta nueva generación de células principalmente origina el fenómeno de la descamación, la cual se lleva a cabo después de 2 semanas de tránsito de los corneocitos, a través del estrato córneo, exactamente las células que se encuentran en absoluto contacto con el ambiente (Guy, 1989). La morfología de diferentes capas de la epidermis, representa los diversos estados en la diferenciación de estos procesos (Ver figura 5).

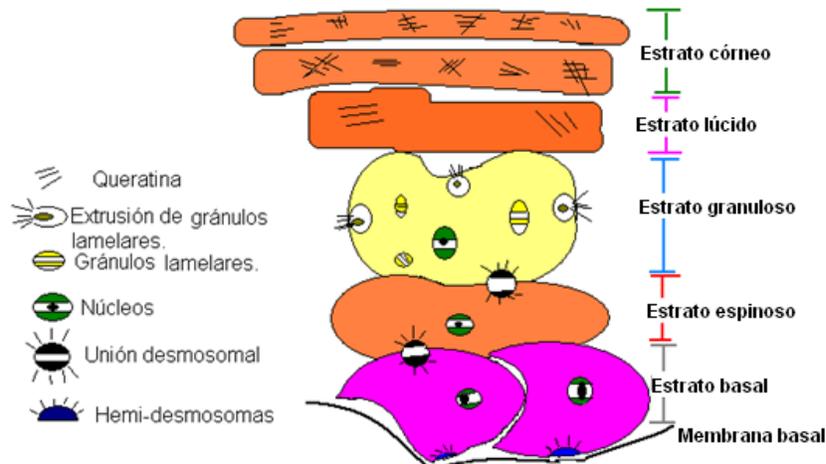


Figura 5. Diferenciación epidérmica: El mayor evento incluye la extrusión de los cuerpos lamelares, pérdida de núcleos, y el incremento de la queratina en el estrato córneo. El diagrama no es una representación a escala pero solo trata de mostrar algunas células con claridad. Modificada de Guy, 1989.

El origen de las células de la epidermis, radica en la lámina basal que se encuentra en la unión dermis-epidermis viva. En esta capa hay melanocitos, células de Langerhans, células de Merkel y los dos principales tipos de células de queratina: La alfa-queratina y la beta-queratina, cuya única diferencia radica en el grado de elongación de la cadena de aminoácidos (Marinel, 2005).

- ✘ La primer función de estas células es la capacidad que tienen para dividirse, y formar nuevas células.
- ✘ La segunda función es el anclaje que realizan entre la epidermis y la membrana basal.

La membrana basal está constituida principalmente por dos capas: la lámina densa y la lámina lúcida, ambas compuestas principalmente por proteínas, colágeno tipo IV, fibronectina, entre otros. El colágeno tipo IV es el responsable de la estabilidad de la membrana basal y la fibronectina actúa como ancla entre la membrana basal y los queratinocitos basales. Las células de la lámina basal están adjuntas a la membrana basal por hemidesmosomas, éstos se encuentran en la parte ventral de los queratinocitos.

Los hemidesmosomas están formados por tres grupos de proteínas distintos: BPAG1 asociadas a la formación y estructura del citoesqueleto, y BPAG2 que parecen ser las principales células que contribuyen al anclaje entre los hemidesmosomas y los queratinocitos, y por último las integrinas, que son receptores transmembranales y células específicas del epitelio. En la lámina densa también hay proteínas que interactúan como es: la laminina -5 para anclar con colágeno tipo VII, y a su vez unirse a la fibrilas dentro de la matriz dérmica.

Todo este movimiento de anclaje de células entre la lámina basal y la membrana basal, es de gran importancia, ya que se busca la máxima seguridad en la unión entre la dermis y la epidermis, para evitar daños cutáneos crónicos. Además de las uniones hemi-desmosomales, hay otras uniones de células basales de la epidermis llamadas “uniones adherentes”, esas uniones muestran perfiles protéicos, distintos que para los hemidesmosomas y desmosomas. Mientras los desmosomas y hemidesmosomas están unidos a queratina citoplasmática, esas “uniones adherentes” están unidas a los microfilamentos de actina. Los desmosomas reemplazan a los hemidesmosomas en la unión entre las células que componen los distintos estratos de la epidermis viva.

Los desmosomas son los responsables de mantener la unión y de conectar las estructuras de queratina citoesquelética individuales, creando así, un tejido muy resistente a las tensiones y fricciones. La formación de hemidesmosomas y desmosomas parece ser que está inducida por el ión Ca^{2+} , y mediada por la activación de la proteína quinasa C. Esa proteína ayuda a la diferenciación de los queratinocitos.

En el estrato basal se encuentran además de queratinocitos, células de Langerhans las cuales son células dendríticas que carecen de melanina; contiene gránulos de Langerhans, que se relacionan con funciones inmunológicas “actúan como macrófagos” y en reacciones de sensibilización cutánea por contacto. Estas células se encuentran en la zona suprabasal de la epidermis (principalmente a nivel del estrato espinoso).

Los melanocitos descienden directamente sobre la membrana basal, situándose en los queratinocitos del estrato basal, y extienden los procesos dendríticos entre las células del estrato espinoso. En las dendritas se encuentran los melanosomas que se transfieren a los queratinocitos suprabasales, cediendo la melanina a la epidermis (la melanina es un pigmento que proporciona a la piel su color, ayuda a la protección contra rayos U.V. del sol). Los melanocitos actúan como una glándula exocrina para suministro de pigmentos, melanina, que se sintetiza en el interior de los melanosomas, estos melanosomas se encuentran en los pocos filamentos internos presentes en su citoplasma.

El último tipo de células en el estrato basal son las células de Merkel. Se distinguen fácilmente de los queratinocitos por que tienen citoplasma claro y no presentan tonofilamentos, tienen un núcleo hendido, un complejo de Golgi y numerosas vesículas densas de prolongaciones citoplasmáticas para quedar unidas a los queratinocitos mediante desmosomas. Estas células se cree que desempeñan funciones sensoriales, ya que están asociadas a terminaciones nerviosas presentes al otro lado de la membrana basal siendo

receptores del sistema nervioso. Pero hay autores que postulan que las células de Merkel tienen un papel importante en:

- a) La cesión de sustancias bioactivas a estructuras subepidérmicas.
- b) Estímulo y mantenimiento de la proliferación de queratinocitos.
- c) Mantenimiento del sistema mecano-sensorial.

Como se mencionó este nivel de diferenciación sigue y da lugar a las células del siguiente estrato.

1.3.1 ESTRATO BASAL O GERMINATIVO

El estrato germinativo, basal o proliferante se encuentra en la unión entre la dermis y la epidermis. Las células que constituyen este estrato experimentan mitosis, y se reproducen conforme ascienden hacia la superficie de la piel, esas células nuevas se especializan, de modo que aumentan su capacidad para proteger los tejidos corporales situados debajo de ellas (Patton, 2008). Las células de este estrato son indiferenciadas, ya que carecen de marcadores bioquímicos característicos de células más diferenciadas como son las de las capas superiores. La proliferación de las células de este estrato está regulada por diversos factores intrínsecos y extrínsecos.

Los intrínsecos refieren al factor de crecimiento epidérmico, factores de crecimiento tumoral, vitaminas A, D y epinefrina. En los queratinocitos basales se encuentran diversas proteínas, que integran el citoesqueleto y facilitan el proceso mitótico y los propios procesos de diferenciación. Tras su proliferación las células del estrato basal ascienden para situarse en una posición suprabasal, pierden su capacidad proliferativa, e inician el proceso de diferenciación que da origen al estrato espinoso.

1.3.2 ESTRATO ESPINOSO

El origen de las células de la epidermis radica en el estrato germinativo como se mencionó anteriormente, esas células que ascendieron a una posición suprabasal empiezan a tener una apariencia de espinas, en las células de la superficie su forma es redonda y contienen filamentos de queratina, en este estado de diferenciación los queratinocitos han sido completados en su totalidad por organelos, incluyendo núcleo, nucléolo, retículo endoplásmico, aparato de Golgi y mitocondrias, así como paquetes de filamentos de queratinocitos, este tipo de células se encuentra ubicada entre la dermis y la capa viable de la epidermis. En esta capa existen numerosas estructuras protéicas, intra y extracelulares, denominadas desmosomas, constituidas por diversas moléculas de adhesión y células adyacentes como son: diversas glicoproteínas “cadherinas” que son

responsables de la eficacia de los córneodesmosomas, la interacción de las cadherinas y la parte extracelular garantiza la adherencia selectiva de células que poseen el mismo nivel de diferenciación.

1.3.3 ESTRATO GRANULOSO

A medida que avanza la diferenciación, la célula es notablemente más plana, debido al cambio de 3.5 o 4.5 nm a 7 o 10 nm en el grosor de los filamentos. Es aquí donde los gránulos de queratinocitos aparecen con un citoplasma prominente, éste estado de diferenciación es conocido como células granulares. En estas células granulosas de la epidermis, se encuentran una gran cantidad de lípidos en donde abundan estructuras ovoides, bien delimitadas y de reducido tamaño llamadas cuerpos lamelares.

Estos cuerpos lamelares contienen vesículas lipídicas constituidas por glicosil-cerámidas y acilcerámidas como componente mayoritario. Además estos cuerpos contienen otros lípidos y algunas proteínas estructurales como son: Profilagrina, involucrina, ioricrina, queratolinina, PRP “proteína rica en prolina” y diversas enzimas. Las proteínas antes mencionadas son fundamentales en la función que realiza el estrato córneo como barrera, ya que, de estos factores depende la hidratación de los corneocitos y el control de la pérdida de agua por vía transepidérmica.

Las células del estrato granuloso componen de 1 a 4 hileras de células aplanadas que contiene gránulos de queratohialina, que consisten en partículas amorfas no recubierta de membrana (Ferrándiz, 2001), se transforman en corneocitos por un proceso complejo tanto cualitativo como cuantitativo de proteínas y lípidos. El primer paso, es la exocitosis de los cuerpos lamelares acumulados en el estrato granuloso, esos corpúsculos se desplazan hacia la cara apical de la célula granulosa, para fundir al cuerpo lamelar con la membrana de la célula. La incorporación de los cuerpos lamelares no solo permite el vertido de los lípidos y proteínas almacenados, sino que hace posible la introducción de lípidos de membrana y de ciertas enzimas en la propia membrana plasmática.

1.3.4 ESTRATO LÚCIDO

El estrato lúcido es un estado de transición entre el estrato granuloso y el estrato córneo, es una capa relativamente fina, transparente (Soames y cols., 2000) y sus queratinocitos carecen de orgánulos y contienen filamentos de queratina y de eleidina (Craig, 2005), la eleidina es una sustancia brillante y debida a esta sustancia toma el aspecto especial que tiene éste estrato. La transición entre las células todavía vivas del estrato granuloso y las células muertas del estrato córneo ocurre con mucha rapidez, sin que los núcleos

degradados ni los orgánulos disueltos dejen huella alguna. En la pérdida de los núcleos y los orgánulos participan mecanismos apoptóticos (Welch, 2009).

1.3.5 ESTRATO CÓRNEO

La función de la barrera epidérmica y los procesos implicados en su formación, nos ayudan a entender por completo la forma y función del estrato córneo de la epidermis. El estrato córneo tiene una estructura de ladrillos y lípidos análoga a una pared, es una capa heterogénea ultraperiférica de la epidermis con 10-20 μm de grosor, varias capas de células vivas constituyen esta zona llamada de Malpighian y han sido nombradas por su localización y apariencia: El estrato germinativo o basal, el estrato espinoso, y el estrato granular que anteriormente se describieron. La muerte de las células en el estrato córneo forma el estrato lúcido (o compacto) y el estrato disyuntivo. La realización de estos procesos es importante en toda la arquitectura de la epidermis, ya que éste es un sistema dinámico en que cada una de las células está continuamente cambiando durante su paso desde la capa basal donde se forma, a la superficie de la capa córnea. El estrato córneo consta de una estructura de células conocidas como corneocitos formados de queratina hidratada, y son los que forman esa apariencia de ladrillos. Estos están embebidos en una bicapa de lípidos, compuesta por una mezcla lipídica compleja de ceramidas, ácidos grasos, colesterol y ésteres de colesterol, organizados en múltiples bicapas. Otra característica del estrato córneo es su débil hidratación, sólo el 15% frente al 70%, que es la cifra normal del resto del cuerpo y es por esto que forma una membrana altamente lipofílica. Esta es una de las razones que explican su función como barrera a la penetración de fármacos a través de la piel, también influye el escaso espacio intercelular que es del orden de 0.1 μm de ancho (Aulton, 2004). La mayoría de las moléculas que atraviesan la piel utilizan esta microvía intercelular y es por donde la mayoría de fármacos penetra.

Éste estrato córneo de la epidermis sirve como una barrera a la desecación de las capas de los tejidos, y excluye la entrada de sustancias nocivas del medio ambiente, otra función que explica la barrera del estrato córneo es la total renovación de células que se produce cada 2-3 semanas, esto puede afectar a la previsión que se puede hacer de dosis absorbida de sustancias muy lipófilas. Los lípidos intercelulares están organizados dentro de una estructura de bicapas, que han de ser atravesadas por el fármaco, por lo que en su pasaje estas moléculas se encuentran con varias zonas lipofílicas e hidrofílicas.

1.4 DERMIS

La dermis es un componente crítico del cuerpo, ya que no solo provee de nutrientes, e inmunidad, sino que también le da soporte a la epidermis a través de unas delgadas capas papilares situadas en la unión dermo-epidérmica, juega un papel importante en la regulación de la presión, temperatura y del dolor. La dermis mide de 0.1-0.5 cm de grosor y está formada principalmente de fibras de colágeno (70%) que dan soporte y amortiguación, un tejido elástico conectivo (porción superficial o papilar) (4%) que provee elasticidad y los reticulares (0.4%) que están embebidas en una sustancia de semigel formada por mucopolisacáridos (porción profunda o reticular). En general, la dermis tiene una escasa población de células.

Las principales células son los fibroblastos, que producen tejido conectivo de colágeno, laminina, fibronectina, vitronectina, las células mástil (mastocitos), que están involucradas en las respuestas inflamatorias e inmunes, los melanocitos, que están involucrados en la producción de la melanina como pigmento. Dentro de la dermis hay una gran red de sistemas vasculares que proveen nutrición a la piel, reparación y respuesta inmune. Así mismo, para el resto del cuerpo brinda respuesta inmune y regulación térmica. La dermis soporta los apéndices cutáneos: Glándulas sudoríparas (apócrinas y ecrinas) y unidades pilosebáceas (Ver figura 6).

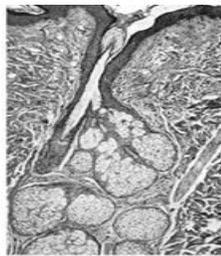


Figura 6. Unidad pilosebáceas. Whittle y Baldassare, 2004.

Las glándulas sudoríparas secretan sudor, y las sebáceas generalmente en la base del pelo secretan el sebo cutáneo (Ver figura 7).

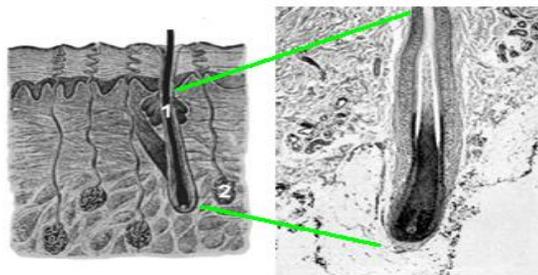


Figura 7. 1. Unidad folículo sebácea. 2. glándulas sudoríparas. Modificada de Whittle y Baldassare , 2004.

La dermis también contiene vasos sanguíneos, linfáticos y nervios. Los vasos sanguíneos juegan un papel muy importante en la regulación de la temperatura corporal, aporte de nutrientes y oxígeno a la piel; además sirve para eliminar productos de desecho y toxinas, la vascularización es vital para reparar la piel dañada.

Los capilares se encuentran a unos 0.2mm de la superficie corporal y esencialmente proporcionan condiciones de filtro para moléculas hacia la barrera cutánea, porque una vez que una sustancia accede a la dermis la sustancia llega a la extensa red capilar que existe en la dermis (que además están anastomosados), pasa a arteriolas, arterias, llegando a circulación general. De este modo, la sangre ayuda a garantizar que la concentración dérmica de un activo, esté generalmente próxima a cero y que la diferencia de concentración a través de la epidermis proporcione la fuerza de conducción necesaria para la permeación transdérmica (Osorio, 2004). El sistema linfático es un componente importante en la regulación de la presión intersticial, movilización de los mecanismos de defensa y de la remoción de residuos.

1.5 HIPODERMIS

La hipodermis o tejido celular subcutáneo constituye el compartimiento más profundo de la piel. Está compuesta por tejido conectivo laxo, lóbulos de tejido graso separados entre sí por septos fibrosos, por los que discurren a los vasos sanguíneos y linfáticos, así como los troncos nerviosos que sirven a este compartimiento y se dirigen hacia el resto de la piel (Saettone, 2006). Su misión en gran medida es la de proteger de fuerzas externas como cizallamiento o fricción, facilita la elasticidad de la piel, ayuda a conservar el calor corporal y protege al cuerpo contra lesiones dado que amortigua los impactos (Whittle y Baldassare, 2004).

1.6 ANEXOS CUTÁNEOS

Las estructuras epidérmicas incluyen: Pelos, uñas, glándulas sebáceas y glándulas sudoríparas (ecrinas y apocrinas).

1.6.1 UÑAS

Son formaciones córneas, duras y elásticas, situadas sobre el dorso de los dedos. Representan una diferenciación del estrato córneo, que se caracteriza por un crecimiento tangencial y por la ausencia de descamación. Su función es dar soporte a los pulpejos, constituyendo un plano duro que facilita las maniobras táctiles.

La uña se implanta por su extremo proximal o raíz en una hendidura de la piel o pliegue ungueal cuyo estrato córneo se prolonga (cutícula). Su extremo distal es el borde libre bajo el cual la uña se continúa con el estrato córneo del epitelio subyacente. Por debajo de la uña se encuentran las capas vivas de la epidermis que forman el lecho ungueal, bajo el que subyace una dermis gruesa muy vascularizada (Manual de enfermería, 1994).

1.6.2 UNIDAD FOLÍCULO-SEBÁCEA

La glándula sebácea es una prolongación del folículo piloso, cuyo conducto secretor drena lateralmente en el folículo, que representa desde allí la parte terminal del mismo. En este nivel el folículo piloso está formado por una vaina radicular externa que lo rodea en el tallo del pelo. La glándula sebácea, aparece como un cúmulo de células, que en su mayoría tiene un citoplasma claro de aspecto vacío o reticulado fino (Ross, 2004).

Las palmas de las manos y las plantas de los pies son zonas libres de glándulas sebáceas (Rassner, 1999). La secreción sebácea tiene lípidos abundantes y esto se vislumbra en las células glandulares.

1.6.3 GLÁNDULAS SUDORÍPARAS (ECRINAS Y APOCRINAS)

Constituyen otro importante elemento de la piel. Clásicamente se distinguen de dos tipos:

1.6.3.1 GLÁNDULAS ECRINAS

Distribuidas por casi todo el organismo, son más abundantes en zonas de piel gruesa (palmas y plantas) y más gruesas en las regiones de más transpiración, es decir, axilas e ingles. Son glándulas de tipo túbulo alveolar simple, cuya porción secretora está muy apelonada en el espesor de la dermis y presenta un epitelio cúbico simple. La secreción de estas glándulas es el sudor, líquido transparente que, cuando emerge en la superficie de la piel, es hipotónico respecto al plasma. Sin embargo, en la porción secretora es isotónico, lo cual significa que existe cierta reabsorción de solutos durante el trayecto por el conducto excretor.

1.6.3.2 GLÁNDULAS APÓCRINAS

Esta denominación es incorrecta porque, en realidad su secreción es como la anterior, de tipo merocrino. Son glándulas sudoríparas más grandes y profundas que las ecrinas, asociadas, como las sebáceas, a los folículos pilosos. Se localizan preferentemente en las axilas, la piel perianal y genital, los párpados, la aureola mamaria y el pezón. Aunque modificadas, las glándulas ceruminosas del oído externo son de este tipo (Gabriel, 1994).

1.6.3.3 GLÁNDULAS SEBÁCEAS

Son estructuras arracimadas, que secretan sebo o materia sebácea, drenan el folículo piloso directamente a la superficie cutánea. La secreción del sebo, es la sustancia grasa que constituye el lubricante natural de la piel, protegiéndola contra la humedad o la excesiva desecación. Tiene también cierto poder bactericida y su secreción es regulada por estímulos hormonales (sobre todo andrógenos). La porción secretora está hundida en la dermis, de la cual se halla separada por una membrana basal y una fina cápsula de tejido conjuntivo. Está formada por un conjunto de alveolos en cuya porción central las células degeneran, se cargan de grasa y son excretadas en su totalidad (secreción holocrina). Las paredes alveolares y las zonas próximas del conducto excretor se encargan de la reposición celular.

El conducto excretor tiene un epitelio estratificado, continuación de la vaina externa del folículo piloso, y desemboca cerca del extremo distal de éste (Gabriel, 1994).

1.7 MODIFICACIÓN DEL ESTRATO CÓRNEO

1.7.1 HIDRATACIÓN

La hidratación del estrato córneo aumenta la penetración de casi la mayoría de las sustancias (pero no de todas), el agua abre la estructura compacta de la capa córnea. Factores de hidratación, películas oclusivas, pomadas hidrófobas y parches transdérmicos pueden mejorar la biodisponibilidad del fármaco. Pero al elevar la hidratación no siempre se incrementa la penetración del fármaco.

Por seguridad y eficacia, el mejor potenciador para mejorar la penetración es el agua, muchas sustancias penetran mejor cuando el estrato córneo se encuentra hidratado y, es por eso que de ahí viene el valor de los parches oclusivos. Algunas sustancias químicas farmacológicamente inactivas y que no causan daño pueden ser promotores para la hidratación del estrato córneo, y por lo tanto favorecer la absorción de un fármaco, por ejemplo factores de hidratación natural y la urea.

1.7.2 POTENCIADORES DE LA PENETRACIÓN

Como se mencionó existen sustancias que reducen temporalmente la impermeabilidad de la piel. Estos materiales, que se conocen como aceleradores o potenciadores de absorción, son seguros y carecen de toxicidad, pueden usarse para aumentar la penetración de los fármacos e

incluso tratar a los pacientes a nivel sistémico por vía dérmica. Los atributos del potenciador de la penetración ideal son:

1. El material no debe tener ninguna acción farmacológica.
2. No debe ser tóxico, irritante ni alergénico.
3. La acción debe ser inmediata y el efecto predecible y adecuado.
4. Tras retirar el material, la piel debe recuperar de forma completa e inmediata su propiedad de barrera normal.
5. El potenciador no debe provocar la pérdida de líquidos, electrolitos ni otras sustancias endógenas.
6. Debe de ser compatible con todos los fármacos y disolventes.
7. La sustancia debe ser un buen disolvente de fármacos.
8. El material debe tener un aspecto estético aceptable (buena distensibilidad y sensación de “piel”).
9. El promotor debe poder formularse en todas las variedades de preparados para su uso tópico.
10. Debe ser inodoro, insípido, incoloro y barato.

Ningún material simple posee todas estas propiedades deseables. Pero muchas sustancias muestran varios de estos atributos y se han estudiado en la clínica o en el laboratorio. Una muestra de ellos sería:

- Agua.
- Sulfóxidos (en especial dimetilsulfóxido) y sus análogos.
- Pirrolidonas.
- Ácidos grasos y alcohol.
- Azona y derivados.
- Surfactantes: aniónicos, catiónicos y no iónicos.
- Urea y derivados.
- Alcoholes y glicoles.
- Aceites esenciales, terpenos y derivados.
- Mezclas sinérgicas.

Por razones de seguridad y eficacia, el mejor potenciador de la penetración es el agua, como se mencionó anteriormente. La mayoría de las sustancias atraviesan mejor el estrato córneo hidratado que el tejido seco. Luego cualquier sustancia química sin actividad farmacológica, no lesiva y que favorezca la hidratación de la capa córnea puede considerarse un potenciador de la hidratación (Aulton, 2004).

La información que podemos encontrar sobre el uso de potenciadores de la penetración es voluminosa, se han dedicado libros enteros a considerar diferentes teorías y ejemplos, a continuación se mencionan solo algunos casos.

1.7.2.1 ÁCIDOS GRASOS

Los efectos de los ácidos grasos en piel han sido extensamente investigados en los recientes años. Se ha encontrado que los ácidos grasos insaturados con largas cadenas hidrocarbonadas, son más efectivos que los análogos ácidos grasos saturados. Los ácidos grasos tienen un balance óptimo, tanto de afinidad, como coeficiente de partición para los lípidos del estrato córneo C_{12} y C_{14} . Las cadenas pequeñas de ácidos grasos tienen una lipofilia insuficiente para penetrar la piel, mientras que, las cadenas largas de ácidos grasos tienen por mucho mayor afinidad por los lípidos del estrato córneo e incluso pueden retardar la penetración de fármacos. Algo que mejora la permeación de los ácidos grasos, es la grandiosa influencia que tiene el vehículo usado. Por ejemplo, el etanol, el **PEG 4000** y el isopropanol comparados con el propilenglicol (**PG**) reducen significativamente los efectos potenciadores. Esto es porque se cree que el PG puede arrastrar a los ácidos grasos dentro de la piel (Barry, 2001).

1.7.2.2 TERPENOS

Los terpenos son constituyentes de los aceites esenciales y son principalmente encontrados en flores, frutas y hojas de plantas. Estos han sido reportados porque tienen elevadas habilidades percutáneas como potenciadores en la liberación de fármacos de forma pasiva, ya que incrementan la difusión desarticulando la estructura de los lípidos del estrato córneo, el d-limoneno ha demostrado un mejoramiento relevante en la penetración de gran cantidad de compuestos. Este tipo de compuestos presentan una baja irritación a bajas concentraciones (1-5%) (Palmas y cols., 2007).

1.7.2.3 ALCOHOLES

Incrementan la difusión de sustancias polares y no polares por diferentes mecanismos. Los menos irritantes son los de cadenas cortas (2 y 3 carbonos). En todos los casos el efecto depende de la concentración. Usualmente se utilizan entre el 25 y el 75% para fármacos polares en medio acuosos de ser posible. Los alcoholes de 2 y 3 átomos de carbono, difunden libremente sin modificar la constante de difusión del permeante. Extraen lípidos y péptidos libres, incrementan los canales de paso para solutos polares e iónicos e inhiben enzimas epidémicas (Palmas y cols., 2007).

1.7.2.4 DMSO (DIMETILSULFÓXIDO)

Excelente disolvente aprótico con gran constante dieléctrica. Su efecto como promotor es irreversible y concentración dependiente. Tiene elevada concentración sistémica y un olor particular que constituye otra de sus limitaciones. El **DMSO** actúa por sí mismo aumentando la capacidad disolvente del estrato córneo. En una concentración mayor al 60% afecta dramáticamente la estructura lipídica. En concentraciones menores de 20%, interacciona con las proteínas desplazando el agua. Difunde al interior de los corneocitos (Palmas y cols., 2007).

1.7.2.5 PG (PROPILENGLICOL)

No tienen efectos sobre la penetración de moléculas hidrofílicas. No penetra en los queratinocitos, pero estabiliza a la queratina de su desnaturalización térmica. El propilenglicol actúa arrastrando aquellas moléculas a las que solubiliza. Desplaza el agua de los grupos polares de los lípidos, aún sin movilizar demasiado a los lípidos. Es capaz de generar depósitos en la epidermis (Palmas y cols., 2007).

1.7.2.6 OTROS POTENCIADORES

Ejemplos de potenciadores que también se pueden usar son los siguientes: Hidrocarburos, pirrolidonas, ácidos grasos, ésteres y alcoholes, algunos otros derivados como: surfactantes (aniónicos, catiónicos y no iónicos), amidas (incluyendo urea y sus derivados), tioles, aceites esenciales, terpenos y derivados, oxolidonas, enzimas epidérmicas, polímeros, y lípidos (Barry, 2001).

Los ácidos grasos y terpenos son probablemente los más estudiados como potenciadores químicos para promover iontoforéticamente la liberación de fármacos. Sin embargo, los efectos sinérgicos de la iontoforesis con algunos otros potenciadores también han sido reportados. Por ejemplo, la Dimetilacetamida (**DMA**) compromete gravemente las propiedades de la piel y mejora la liberación de insulina por iontoforesis. Los efectos de algunos solventes usados como el etanol "**EtOH**", acetato de etilo, miristato de isopropilo y **PG**, en la liberación de insulina por iontoforesis también han sido investigados. En general, todos los solventes producen una sinergia mejoradora cuando se combinan con iontoforesis.

Los resultados de la iontoforesis en la liberación de fármacos, son mejores en relación a una liberación transdérmica convencional pasiva. Aún así, todavía tiene limitaciones como técnica. Los potenciadores químicos pueden ser usados en combinación con iontoforesis para elevar la penetración del fármaco. Además, para aumentar el transporte

transdérmico, una combinación con un potenciador químico y asistida eléctricamente en la liberación debería de disminuir los efectos como la irritación, ocasionada por la elevada concentración de potenciadores o las fuerzas eléctricas.

Los efectos combinados de los potenciadores y la electricidad dependen de las propiedades fisicoquímicas de la penetración, tanto del potenciador y su comportamiento bajo la influencia de una corriente eléctrica. Generalmente se ha reportado que el uso de los potenciadores químicos resulta en un flujo menor en relación al obtenido con el uso de la iontoforesis sola. Sin embargo, muy a menudo ha habido reportes de efectos sinérgicos con aquellos componentes como son ácidos grasos, terpenos y otros.

1.8 FACTORES BIOLÓGICOS QUE CONDICIONAN LA PERMEABILIDAD DE LA PIEL

Pertencientes a factores de la piel como son, permeabilidad y presencia de poros. La capacidad de penetración de un determinado medicamento a través de la piel está influenciada por:

1.8.1 HIDRATACIÓN DE LA PIEL

La hidratación del estrato córneo hace disminuir sus funciones como barrera limitante y aumenta la penetración, siendo así una parte importante del transporte como anteriormente se mencionó. Esta hidratación puede verse favorecida por el uso de determinados vehículos, gracias a su efecto oclusivo que disminuye la transpiración y también utilizando sustancias humectantes (glicerina y sorbitol) que son capaces de aproximar el agua exógena del medio ambiente o del propio vehículo.

1.8.2 ESTADO DE LA PIEL

Existen variaciones en la penetración debidas a la edad, regiones anatómicas, pérdida de integridad de la piel (descamación, lesión o enfermedad) que hace desaparecer la capa córnea.

1.8.3 LIPOFÍLIA DE LA PIEL

La lipofilia es importante si se tiene en cuenta que la capa córnea es básicamente lipófila y la dermis hidrófila. Las sustancias lipófilas atraviesan con mayor facilidad la vía intercelular, mientras que el agua y otras moléculas polares son capaces de hacerlo con menor efectividad. El hecho de aplicar una corriente eléctrica permite vencer este inconveniente siendo posible el transporte de moléculas polares.

1.8.4 VEHÍCULO

La velocidad de penetración de los fármacos a través de la piel dependerá de las interacciones entre el vehículo (e.g., agua, alcohol o solventes similares), la piel y el fármaco y pueden ser modificadas por varios factores:

1.8.4.1 Oclusividad

Los vehículos lipófilos son más hidratantes por su poder oclusivo y favorecen la absorción, mientras que los vehículos hidrófilos no favorecen la penetración y en ocasiones son deshidratantes.

1.8.4.2 Capacidad de penetración del vehículo

Los vehículos que no contienen emulgentes u otros aditivos que favorecen la penetración son los menos penetrantes y están indicados para tratamientos superficiales. Para tratamientos que requieren penetración, interesan excipientes que favorezcan la penetración (e.g., Propilengicol, Transcutol) o bien potenciarla incorporándoles promotores de la absorción.

1.8.4.3 Tensoactivos

Son sustancias que solubilizan el fármaco facilitando su acceso a la superficie cutánea y, por tanto, indirectamente mejoran su capacidad de penetración. Además, los tensoactivos se insertan entre las cadenas de los lípidos intercelulares, reduciendo su temperatura de transición vítrea y provocando una fluidización de los lípidos. La fluidización genera regiones de mayor desorden por donde se facilita el paso de los fármacos.

1.8.4.4 Disolventes

Son compuestos capaces de modificar la naturaleza del estrato córneo alterando temporalmente la permeabilidad de la piel (Sales, 1990). La capacidad de penetración de algunos disolventes (e.g., etanol, propilengicol) permite la sustitución del agua presente en el tejido por estos disolventes, lo que modifica el coeficiente de partición del fármaco y puede actuar además sobre el coeficiente de difusión del mismo.

1.9 MECANISMOS DE PERMEACIÓN

Cualquiera que sea la vía empleada para la administración de fármacos, para que se produzca la respuesta biológica, el principio activo contenido en la forma farmacéutica debe ser absorbido y debe de llegar a la circulación sistémica (si el efecto buscado es sistémico). Una condición o prerrequisito para la absorción es que el principio activo sea liberado de la forma de dosificación. La liberación depende de las propiedades fisicoquímicas del principio activo, de la forma farmacéutica, del medio en el que se encuentre, además, del lugar de administración o absorción, es decir, está en función de factores farmacotécnicos, los que en último término controlan una apropiada liberación y absorción. Sin embargo, un principio activo que ha sido liberado puede no ser absorbido, así por ejemplo si la molécula del fármaco se une a la superficie de la piel o de la mucosa por uniones iónicas, por uniones puentes de hidrógeno o por fuerzas de Van der Waals, el fenómeno se designa como adsorción. Si por lo contrario, el principio activo llega a las capas internas de la piel pero no llega a los capilares, el fenómeno se designa como penetración. Si el principio activo solamente permea o atraviesa la pared de los capilares, y llega a la circulación sistémica, decimos que ha habido absorción. Los términos de penetración y permeación de manera general se designan como fenómenos de sorción ya que determinan las relaciones agua-sustrato en procesos de hidratación ó secado (Martínez y cols., 1998).

Si comparamos la magnitud de la absorción por las diferentes vías de administración, veremos que en lo referente a la absorción tópica está limitada debido a la estructura anatómica de la piel. La piel es mucho menos permeable que las mucosas, ya sea las que cubren la cavidad bucal, nasal, pulmones, recto y tracto gastrointestinal, esto debido a que su área superficial es de solo $1.73m^2$ aproximadamente, mientras que el área de absorción del pulmón es de aproximadamente $72 m^2$, en el tracto gastrointestinal es aún mayor, ya que varía entre 120 y $200 m^2$, debido a la presencia de macro y microvellosidades a lo largo del tracto gastrointestinal y del intestino delgado respectivamente. Además debe tenerse en cuenta que la superficie de la piel está recubierta por una capa queratinizada (el estrato córneo), la cual tiene un nivel de hidratación y vascularización bajo en relación al de las mucosas.

El transporte a través de piel, se lleva a cabo por una difusión pasiva. Este mecanismo se caracteriza por realizarse a través de una membrana semipermeable. El fármaco debe estar en solución acuosa en el lugar de la absorción. Al atravesar la membrana, las moléculas se disuelven en el material lipídico que constituye a la membrana, debida a su liposolubilidad y a su coeficiente de difusión, luego las moléculas de principio activo dejan la membrana lipídica y se disuelven nuevamente en el medio acuoso, esta

vez dentro de la membrana de acuerdo a un gradiente de concentración. La interpretación fisicoquímica de este mecanismo, se hace aplicando la 1ª y 2ª ley de Fick. Ya que la mayoría de los fármacos administrados por esta vía son electrolitos como son: ácidos débiles o bases débiles, por consiguiente, la absorción se lleva a cabo hasta que se obtenga el estado de equilibrio en ambos lados de la membrana. No obstante, como el flujo sanguíneo asegura en la mayoría de los casos, la remoción del fármaco que ingresa, ofrece una diferencia en el gradiente de concentración y se favorece el flujo.

✚ **EL FLUJO ELÉCTRICO PUEDE INCREMENTAR LA PERMEABILIDAD DE LA PIEL:** Esto es induciendo cambios en la estructura de los componentes membranales, como lípidos y proteínas, generando “canales” por donde se facilita el transporte del fármaco. Es común además, que el transporte iontoforético ocurra a través de los apéndices de la piel, constituidos por folículos pilosos, conductos de las glándulas sudoríparas y sebáceas, que actúan como puentes de difusión.

1.9.1 LEYES DE DIFUSIÓN DE FICK

Las propiedades fisicoquímicas básicas a considerar en la liberación transdérmica de fármacos incluyen la carga, tamaño, estructura y la lipofilia del fármaco. En esencia la barrera del estrato córneo es lipofílica, con lamelas lipídicas intercelulares las cuales forman el dominio a través del cual los fármacos se transportan por difusión pasiva con el fin de llegar a la infraestructura vascular subyacente y por último acceder a la última instancia que es la circulación sistémica. Por esta razón, las moléculas lipofílicas presentan mayor afinidad por el estrato córneo.

Una molécula primero debe de ser liberada de la formulación y entrar en contacto con la parte más superior del estrato córneo antes de que se difunda a través de todo el espesor completo, ocurriendo posteriormente un reparto con la parte más acuosa de la epidermis. Es por ello, que para que una molécula acceda a regiones profundas de la epidermis y la dermis, debe poseer solubilidad acuosa y lipóide, ya que si las moléculas son demasiado hidrofílicas no podrán ingresar al estrato córneo y por otra parte si son demasiado lipofílicas estas tenderán a permanecer en las capas del estrato córneo pudiendo formar incluso un depósito (Naik y Guy, 2000).

Para entender de manera más detallada la formación de un depósito se cita lo siguiente. Las aplicaciones tópicas que contienen agua, alcohol o solventes similares sufren una evaporación rápida. Los pacientes suelen reconocer este fenómeno como una sensación de enfriamiento. La evaporación conduce a concentraciones rápidamente crecientes de

sustancias no volátiles sobre la superficie cutánea, que pueden conducir a la formación de “soluciones” supersaturadas o, como alternativa, la precipitación de principios activos.

Dicho lo anterior, la definición de un reservorio relaciona la cantidad de ingredientes activos que siguen en contacto con los componentes no volátiles de su fórmula, una vez que el último ha sido masajado en la superficie cutánea. Aunque el compuesto aún no ha penetrado, no puede ser eliminado por frotado simple ni por el contacto con la vestimentas u otros tejidos. Por tanto, el reservorio se adhiere a la superficie cutánea y persiste en las arrugas y las capas superficiales del estrato córneo.

Los reservorios sobre la piel escamosa pueden volverse incluso más sobresalientes debido a la descamación de la piel. Se ha descubierto recientemente que el volumen superior de los canales foliculares sirve también como reservorio, lo que puede conducir a un aumento relativo en la absorción a través de los apéndices.

Los folículos pilosos representan un reservorio eficiente para las fórmulas de aplicación tópica, que pueden compararse con el reservorio del estrato córneo en varios sitios corporales. Este fenómeno puede aumentar en las fórmulas que contienen partículas o precipitados, dadas las pruebas de que partículas de tamaño apropiado pueden penetrar rápidamente las vainas de los folículos pilosos hasta una profundidad de unos 100 a 500 μm .

El tamaño óptimo de las partículas para la penetración en los folículos pilosos es entre 300 y 600 nm, lo que corresponde a la estructura cuticular del pelo. Se asumió que la vaina rígida del pelo actúa como una bomba de engranaje, porque su efecto se observaba solo en pelos en movimiento. El reservorio folicular puede conducir a un aumento relativo en la absorción de las sustancias de aplicación tópica. No existe evidencia alguna que indique que las sustancias de aplicación tópica penetren con eficiencia en las glándulas sudoríparas. Esto puede deberse al flujo de salida del sudor o a otras razones que aún se desconocen (Ricciatti, 1989; Zechs, 1986).

La difusión de compuestos sin carga a través de una membrana o cualquier barrera homogénea se describe con la primera y la segunda ley de Fick. Adolf Eugen Fick (1829-1901) fue el primer científico que presentó una descripción cuantitativa del proceso de difusión. La primera ley explica el flujo neto de los átomos, es decir la velocidad con la que se difunden los átomos, iones, partículas u otras especies en una membrana midiendo el flujo de un compuesto en estado de equilibrio, lo que principalmente nos interesa es la difusión de iones o átomos a través del gradiente de concentración. El flujo J se define como la cantidad de átomos que atraviesan un plano ó un área unitaria por unidad de tiempo.

$$J = -D\left(\frac{dc}{dx}\right)$$

J = Flujo.

D = Difusividad o coeficiente de difusión $\frac{\text{cm}^2}{\text{s}}$

$\frac{dc}{dx}$ = Gradiente de concentración $\frac{\text{átomos}}{\text{cm}^3\text{cm}}$

En donde J es el flujo, D es la difusividad o coeficiente de difusión y $\frac{dc}{dx}$ es el gradiente de concentración. El signo negativo de la difusión es indicativo de que el transporte de iones o átomos va de una mayor concentración a una menor concentración, haciendo que el signo de $\frac{dc}{dx}$ sea negativo; en consecuencia J es positivo. Dependiendo del caso, la concentración se puede expresar en porcentaje de átomos, porcentaje en peso, porcentaje molar, fracción de átomos, fracción mol. Las unidades del gradiente y la concentración también cambian en forma correspondiente. El gradiente de concentración indica la forma en que los átomos o iones varía en función de la distancia: Δc es la diferencia de concentración a través de la distancia Δx . Se puede producir un gradiente de concentración cuando se ponen en contacto dos materiales de distinta composición e.g., cuando están en contacto un gas o un líquido con un sólido. Esta ecuación se aplica a los procesos mediados por difusión en soluciones isotrópicas bajo condiciones estables. Los factores que afectan la difusión son la temperatura y el coeficiente de difusión, la cinética depende fuertemente de la temperatura. El coeficiente de difusión D se relaciona con la temperatura, de acuerdo con una ecuación de tipo Arrhenius,

$$D = D_0 \exp\left(\frac{-Q}{RT}\right)$$

Donde Q es la energía de activación en (cal/mol) de la especie que se consideran (por ejemplo, Al en Si), R es la constante universal de los gases ideales, $(1.987 \frac{\text{cal}}{\text{mol}\cdot\text{k}})$, y T es la temperatura absoluta en $^{\circ}\text{K}$, D_0 es el término preexponencial semejante a C_0 de la siguiente ecuación,

$$\text{Rapidez} = C_0 \exp\left(\frac{-Q}{RT}\right)$$

En donde C_0 es una constante, R es la constante universal de los gases ideales $(1.987 \frac{\text{cal}}{\text{mol}\cdot\text{k}})$, T es la temperatura absoluta en $^{\circ}\text{K}$, Q es la energía de activación en (cal/mol) necesario para mover un equivalente al número de Avogadro, en átomos o iones. Esta ecuación se deduce a partir de un análisis estadístico de la probabilidad de que los átomos adquieran la energía adicional Q necesaria para causar el movimiento. La rapidez se relaciona con la cantidad de átomos que se mueve.

Se puede expresar la ecuación tomando logaritmos naturales de ambos lados,

$$\ln \text{Rapidez} = \ln C_0 - \frac{Q}{R} * \frac{1}{T}$$

Si se hace una gráfica de $\ln(\text{rapidez})$ de alguna reacción en función de $1/T$, la pendiente de la curva será $-Q/R$ y, en consecuencia, se podrá calcular Q . La constante C_0 corresponde a la ordenada al origen, $\ln C_0$ cuando $1/T$ es cero. La gráfica de Arrhenius de $\ln(\text{rapidez})$ en función de $1/T$ se puede usar para determinar la energía de activación necesaria para una reacción. El flujo a determinada temperatura sólo es constante si el gradiente de concentración también lo es, esto es, si la composición a cada lado del plano permanece invariable (Askeland, 2004).

La segunda ley de Fick que describe la difusión dinámica, o en estado no estacionario de los átomos, es la ecuación diferencial,

$$\frac{\partial c}{\partial t} = \frac{\partial}{\partial x} \left(D \frac{\partial c}{\partial x} \right)$$

Si se supone que el coeficiente de difusión, D no es una función de la ubicación x ni de la concentración c de la especie que se difunde, se puede plantear una versión simplificada de la segunda ley de Fick, como sigue:

$$\frac{\partial c}{\partial t} = D \left(\frac{d^2 c}{dx^2} \right)$$

Vale la pena señalar, que la difusión es un mecanismo de transporte muy eficaz en distancias muy cortas, no así en distancias largas. La relación entre el tiempo Δt en que tarda una molécula en migrar a lo largo de la longitud media de la distancia al cuadrado X y su coeficiente de difusión, lo describe la siguiente ecuación (Fitzpatrick, 2010):

$$\Delta t = \frac{x^2}{2D}$$

Como se mencionó, el agua es el mejor vehículo para administración transdérmica de fármacos y el estrato córneo es la principal barrera de permeación que se opone al transporte de agua a través de la piel. En efecto la difusibilidad del agua en el estrato córneo es de $5 \times 10^{-10} \text{ cm}^2/\text{s}$ y en la dermis es $2 \times 10^{-6} \text{ cm}^2/\text{s}$. Para moléculas no polares la resistencia de la dermis es algo más importante, aunque sigue siendo despreciable en comparación a la de la epidermis. Experiencias posteriores empleando trazadores isotópicos para localizar las sustancias que penetran el estrato

córneo demuestran una distribución que corresponde a una difusibilidad uniforme a lo largo del espesor del mismo. Otra vía de penetración de principios activos a través de la piel es a través de los apéndices, aunque estos son una vía de transferencia de materia comparativamente pequeña (ver tabla 1).

Tabla 1. Importancia relativa de los apéndices sobre la permeabilidad del agua a través de la piel .Pareja, 1998.

VIA DE PENETRACIÓN	VOLUMEN FRACCIONAL	DIFUSIVIDAD(cm ² /s)
FOLÍCULOS PILOSOS	1-2X10 ⁻⁰³	5-20X10 ⁻⁰⁸
GLÁNDULAS SUDORÍPARAS	3-5X10 ⁻⁰⁴	1-20X10 ⁻⁰⁶
INTERCELULAR	-0.01	1-10X10 ⁻¹¹
TRANSCELULAR	0.999	5-10X10 ⁻¹⁰

La **Tabla 1**, muestra los porcentajes del área total que corresponde a cada vía de administración, así como de valores de difusibilidad del agua. Estos valores indican que los apéndices representan una vía de administración poco significativa en comparación al estrato córneo, sin embargo, hay casos en los cuales pueden constituir una alternativa según las características de formulación del preparado galénico (Pareja, 1998).

CAPÍTULO 2-IONTOFORESIS

Nada penetra la piel libremente o fácilmente pero, todo puede penetrar en algún grado (Kligman)

2.1 IONTOFORESIS

2.1.1 ANTECEDENTES

Sorprendentemente, la aplicación biomédica de electricidad data desde la época de los griegos. Incluso antes de que se descubriera formalmente la electricidad en el siglo XVIII. Esta técnica fue primeramente introducida a principios del año 1740 para el tratamiento de la artritis y así se lograron conocer sus efectos sistémicos generales. Aún así, estos efectos no fueron demostrados hasta 1879. El uso de la iontoforesis ganó un breve reconocimiento en el año de 1930, cuando se aplicó para el tratamiento de la hiperhidrosis, la cual es una condición caracterizada por la excesiva sudoración.

Sin embargo, no fue hasta el siglo XX que se lograron importantes avances en las técnicas de búsqueda de la arquitectura de la piel. En el año de 1908 en Francia, Leduc por primera vez demostró la factibilidad de usar la

corriente eléctrica para la conducción de moléculas a través de la piel, esto en experimentos clásicos en ratas. Sorprendentemente estos eventos desarrollaron dentro del área, una especialidad en la ciencia.

Muchos han sido los nombres con los cuales se ha definido la técnica: electrólisis medicamentosa, ionoterapia, galva-ionización, medicación iónica o ionización médica. En 1959 Gibson and Cooke usaron una aplicación iontoforética de pilocarpina para inducir la sudoración y esta técnica desde entonces ha sido usada para el diagnóstico de la fibrosis quística.

Una parte importante del siglo XX se dedicó a lograr avances para la liberación biotecnológica de una nueva generación de fármacos. De hecho, la iontoforesis constituye una de las más importantes técnicas desarrolladas en el siglo XX, primordialmente para la liberación de moléculas de gran tamaño con carga. Aunque, en este tiempo se ha logrado una adecuada comprensión de los mecanismos inherentes al método iontoforético, el mayor reto en esta área es el desarrollo de dispositivos portátiles, el costo, la efectividad del dispositivo y una adecuada formulación semisólida que se busca sea compatible con el dispositivo y la piel. Algunos de los obstáculos de la administración a nivel transdérmico se pueden evitar con la iontoforesis, sobre todo para liberación de macromoléculas.

La iontoforesis también ofrece una alternativa para la extracción de sustratos del organismo a través del uso de una **iontoforesis inversa**, por lo que tiene un valor importante en el diagnóstico y el monitoreo. La investigación actual se centra en la resolución de problemas de toxicidad en piel y tejidos, así como en la especificidad y exactitud de esta técnica, con el fin de convertirla en una realidad comercial.

La iontoforesis es una estrategia con gran potencial para la aplicación y facilitación de la entrega de fármacos hidrofílicos (e.g., péptidos) empleada sobre todo a nivel transdérmico (Mailbach, 1996; Junjinger, 2002), aunque también a nivel de otras membranas biológicas. Esta técnica es un método físico el cual ha demostrado que incrementa y mejora el transporte de algunas moléculas de bajo peso molecular entre ellas analgésicos e incluso decapeptidos (Rein, 1924) a través de la piel u otras rutas de administración.

2.2 SISTEMA DE LIBERACIÓN TRANSDÉRMICO.

2.2.1 CONCEPTO

Propiamente dicho son sistemas de liberación sostenida (la mayoría en forma de parches), y por tanto, su objetivo es el suministrar el medicamento a la velocidad necesaria para conseguir y mantener una concentración plasmática constante, durante un periodo de tiempo determinado (Bétes y Duran, 2002). A continuación se muestra la estructura típica de estas formas de administración farmacéuticas (Ver figura 8).

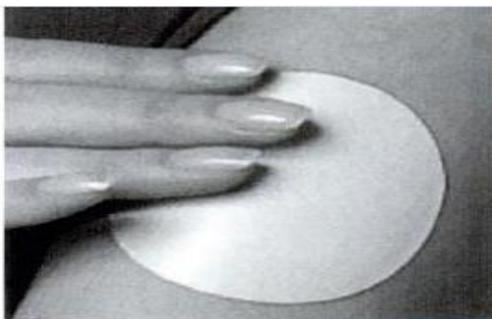


Figura 8. Sistema de administración transdérmica en forma de parche. Bétes y Duran, 2002.

2.3 CONSIDERACIONES

Para que un fármaco sea candidato para liberación transdérmica pasiva, debe poseer cierta lipofilia para atravesar la barrera cutánea. Por igual motivo, su peso molecular no debe exceder de 1,000 daltons y su potencia debe facilitar la administración de una dosis de tan solo 1 a 2 mg, dada la tasa de difusión relativamente escasa que se alcanza a través de la piel humana. A la hora de decidir que un fármaco sea administrado por vía transdérmica, lo primero que hay que tener en cuenta es el tamaño del parche, que debería estar entre 3 x 2 ó 4 x 3 cm. El tiempo durante el cual interesa que ocurra la liberación del producto (incluso hasta 7 días), sin olvidar la toxicidad dermatológica de la molécula por lo que es necesario antes demostrar su adecuada tolerancia cutánea (Villoria, 2007).

2.4 BENEFICIOS E INCONVENIENTES

Las ventajas que presentan los sistemas de liberación transdérmica frente a formas farmacéuticas de administración oral pueden resumirse principalmente en las siguientes:

1. Evitan que el fármaco pase por zonas anatómicas con gran actividad metabólica (sistema gastro-intestinal).
2. Evitan las molestias digestivas que acompañan la administración de algunos fármacos por vía oral.

3. Se obtienen concentraciones plasmáticas sostenidas de fármaco durante periodos de tiempo prolongados. Es útil en el caso de fármacos de estrecho margen terapéutico.
4. Permiten aumentar los intervalos de dosificación.
5. Evitan el efecto del primer paso hepático.
6. Se puede interrumpir la incorporación de fármaco en el organismo en cualquier momento si aparecen fenómenos adversos y/o tóxicos.
7. Permiten un mejor seguimiento de los intervalos de dosificación por parte del paciente y, en consecuencia, mejora el cumplimiento terapéutico.

No hay que olvidar que también existen algunos inconvenientes:

1. Los fármacos que necesitan niveles plasmáticos elevados tienen una actividad intrínseca baja y no se pueden administrar por esta vía. No obstante, el uso de la iontoforesis ha hecho posible la administración de fármacos hidrofílicos y de peso molecular elevado, que en otras condiciones hubiera sido imposible administrar. En el siguiente vademécum iontoforético se proponen fármacos viables para la liberación utilizando esta técnica (Ver tabla 2).

Tabla 2. Vademécum de fármacos para administración iontoforética (Rodríguez, 2008).

VADEMÉCUM DE IONTOFORESIS			
FÁRMACO	POLARIDAD	EFECTOS	OBSERVACIONES
Ácido Acético	-	Dispersante de calcificaciones	
Adrenalina	+	Vasoconstrictor	Es una amina con carga (+)
Alfaquimiotripsina	-	Antiedematoso y Antiinflamatorio	Es un glicosaminoglicano con carga (+)
Asterocolina	+	Vasodilatador	Cloruro de colina, el radical colina tiene una carga (+)
Betnesol	-	Modificador tegumentario	
Biclorhidrato de histamina	+	Vasodilatador	
Bromuro de potasio	-	Sedante	
Bromuro de sodio	-	Sedante	El radical Br ⁻ es el que produce la sedación
Butazolidina	-	Analgésico y Antiinflamatorio	(Fenilbutazona)
Calcibromin	+	Miorrelajante	
Calcibronat	+	Miorrelajante	La elevación del ion Ca ⁺⁺ conduce a un aumento del umbral de excitación nerviosa y celular en general, luego el efecto miorrelajante se le atribuye al Ca ⁺⁺
Celestone	-	Analgésico y Antiinflamatorio y modificador tegumentario	

Tabla 2. Vademécum de fármacos para administración iontoforética(continuación)			
Citrato potásico	-	Antiinflamatorio laxante salino y vasodilatador	Por ser una sal potásica es (-)
Cloruro de adrenalina	+	Miorrelajante anticontracturante, facilitación cicatricial y fragilidad capilar	Usado en hipocalemias por la acción del ion Ca^{++}
Cloruro de sodio	-	Modificador tegumentario	En este caso el ion Cl^- es el que actúa como modificador de tegumentos
Cloruro de zinc	+	Cicatrizador y fijador de trombos	La acción se debe al Zn^{++} como precipitador de proteínas
Coactín	-	Analgésico	Penicilina derivada del ácido aminopenicilánico
Complamina	-	Hemocinético, vasodilatador, trombolítico y revascularizante	
Cocaína	+	Anestésico local	Por ser una base que contiene nitrógeno es (+)
Chimoser	+	Analgésico, modificador tegumentario, trombolítico y antiedematoso	
Dihydergot	+	Vasodilatador	Dihidroergotamina derivado amónico
Durcaíne	+	Anestésico superficial	Como todos los anestésicos locales la positividad se la da el grupo NH^+
Extracto de tiroides	(+) o (-)	Resolutivo	Las hormonas tiroideas como aminoácidos que son, se pueden comportar tanto (+) como (-), dependiendo del medio
Flaxedil	-	Miorrelajante	Trietoyoduro de gallamina; el efecto miorrelajante se debe al trietoyoduro y por ser un derivado del yodo (I-) es (-)
Flosint	-	Analgésico y Antiinflamatorio	
Fosfato de epinefrina	+	Vasoconstrictor	Su acción vasoconstrictora se debe a la epinefrina, ver adrenalina, al ser una amina es (+)
Heparina	-	Trombolítico, reabsorción de hematomas y revascularizante	
Hialuronidasa	(-) o (+)	Resolutivo	
Hialopán	+	Anestésico superficial	
Hydergina	+	Vasodilatador	
Hidrocortisona	-	Antiinflamatorio	La potencia antiinflamatoria del cortisol va asociada a la potencia relativa de retención de Na^+ , Luego el principio activo tendrá carga (-)
Indometacina	-	Analgésico, antiinflamatorio y antiúrico local	Un derivado metilado del Indol
Ioduro de potasio	-	Facilitación cicatricial, fragilidad capilar	los ioduros son (-) por su ion I-
Lamuran	+	Vasodilatador	
Liquenine	-	Trombolítico, revascularizante	Es heparina sódica (ver heparina)
Lisargil	(-) o (+)	Analgésico y Antiinflamatorio	

Tabla 2. Vademécum de fármacos para administración iontoforética(continuación)			
Merinax	-	Trombolítico, revascularizante, reabsorción de hematomas	
Nitrato de aconitina	+	Analgésico	
Nitrato de argenta	+	Antiinflamatorio	
Nitrato de plata	+	Antiséptico	
Norflex	+	Miorrelajante	Orfenadrina
Novemina	+	Analgésico y Antiinflamatorio	
Novalgina	(-) o (+)	Analgésico y Antiinflamatorio	
Novocaína	+	Anestésico superficial	Clorhidrato de procaína
Novoyodo salicilato	-	Analgésico, antiinflamatorio	Salicilato de yodo
Nuperalina	+	Anestésico local	Nuperalina, dibucaína: ver anestésicos locales como novocaína, cocaína
Optidasa	-	Antiúrico local	Derivados de la colchicina para el tratamieto de la gota
Oxiferriscobone	-	Facilitación cicatricial, analgésico, antiinflamatorio, antiedematoso.	
Paranoval	-	Miorrelajante	
Salicilato de sosa	-	Descongestionante, analgésico	
Succinato de prednisolona	-	Antiinflamatorio	La prednisolona es un adrenocorticosteroide derivado del cortisol: ver hidrocortisona
Sulfato de cobre	+	Antiséptico y fungicida	Acción debida al ion Cu ⁺⁺
Sulfato de Magnesio	+	Miorrelajante, cicatricial, fragilidad capilar	Acción debida al ion Mg ⁺⁺
Thyomucase	-	Modificador tegumentario, antiedematoso	Ver hialuronidasa
Tubarine	+	Miorrelajante	
urokinasa	+	Trombolítico, reabsorción de hematomas	Enzima proteolítica
Veneno de abeja	+	Antiálgico	

A pesar de esta lista de información llamada Vademécum de medicamentos, en la actualidad son pobres en datos y no aclaran algunas dudas fundamentales, por eso es necesario un sistema que además de resultados observables, nos aporte información básica para establecer bases firmes. No podemos sufrir situaciones publicitarias sobre ciertas sustancias que posteriormente, se ha comprobado que eran eléctricamente no conductoras (Rodríguez, 2008). Es importante mencionar que solo un grupo reducido de fármacos de características muy concretas, permiten ser

formulados bajo este dispositivo y podrían no ser apropiados para ser liberados por esta técnica como se mencionó anteriormente (Costello y Jeske, 1995). Continuando con los inconvenientes, algunos otros son:

- Los adhesivos no se adhieren bien a todo tipo de pieles.
- El fármaco o su formulación pueden provocar irritación o sensibilización a la piel.
- Pueden ser incómodas para algunas personas (Bétes y Duran, 2002).

2.5 CARACTERÍSTICAS DE LIBERACIÓN DE LOS SISTEMAS TRANSDÉRMICOS.

2.5.1 PARCHES

Los sistemas transdérmicos en forma de parches están constituidos por estructuras poliméricas complejas, en la que los constituyentes han de realizar diversas funciones:

- Reservorio del principio activo.
- Permitir el control del paso adecuado a las características de difusión de la membrana.
- Reservorio de vehículos de paso cutáneo.
- Función de adhesión cutánea.
- Función oclusiva.

Tecnológicamente existen dos tipos de sistemas:

1. Matriciales
2. Reservorio

Los sistemas matriciales son sistemas principalmente monolíticos, en los que el principio activo se reparte uniformemente en el seno de una matriz polimérica, los más comunes son: copolímeros de etileno acetato de vinilo, cloruro de polivinilo y sus terpolímeros (Moreno y cols., 2011). Las características de la membrana microporosa (matriz polimérica) de permeabilidad específica es la permisión en el control de liberación.

Este parche transdérmico matricial es un parche rectangular que consiste en una membrana externa de apoyo en contacto con la reserva del fármaco, un reservorio que contiene el fármaco en forma sólida, la membrana microporosa de permeabilidad específica como se mencionó anteriormente y una capa adhesiva, de silicona, que proporciona un eficaz soporte de

contacto con la piel (Ver figura 9). En este sistema el fármaco se halla incorporado en una matriz polimérica adhesiva que permite su liberación continua al sistema circulatorio. A diferencia de los otros sistemas, este parche no precisa de un reservorio líquido, con el cual se minimiza el riesgo de liberación brusca o abuso potencial del fármaco.

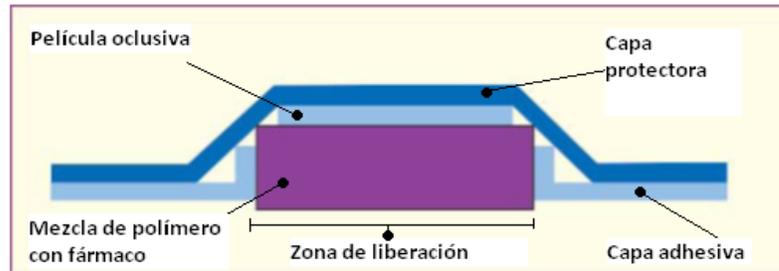


Figura 9. Sistema de liberación transdérmico tipo matricial. Artículo On Line <http://www.escaparates.com/visual/constructorIE.asp.IntIdDatosEmpresa=718&IdPagina=4&CO>

En los sistemas tipo reservorio, al contrario de los sistemas multicapa, el principio activo está incorporado en una reserva líquida o “gelificada” separada de la piel por una membrana polimérica de control. La difusibilidad en el reservorio se supone no limitante enfrente de esta membrana (Ver figura 10).

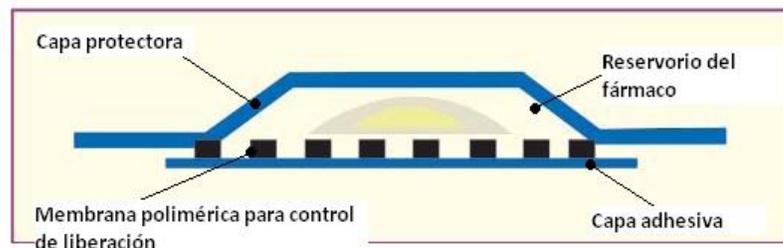


Figura 10. Sistema de liberación transdérmica tipo reservorio. Artículo On Line <http://www.escaparates.com/visual/constructorIE.asp.IntIdDatosEmpresa=718&IdPagina=4&CO>

2.6 IONTOFORESIS.

2.6.1 DEFINICIÓN

La técnica se puede definir como un método no invasivo para la administración de fármacos, que típicamente se administran por vía intravenosa (Robinson, 2008), o por otras vías como por ejemplo la vía ocular (Jadoul y Bouwstra, 1999). Básicamente consiste en la aplicación de bajas intensidades de campos eléctricos ($<0.5\text{mA}/\text{cm}^2$) por minuto o por horas, promoviendo el transporte tanto de moléculas con carga (Barry, 2001), como de moléculas neutras, estas últimas mediante lo que se conoce como flujo electroosmótico. En general la iontoforesis es bien tolerada, causando sólo en algunos casos, una leve molestia.

2.7 DESCRIPCIÓN DEL DISPOSITIVO

El diseño básico de un dispositivo iontoforético, consiste en una fuente de poder de corriente directa y dos electrodos. El fármaco ionizado es colocado en el electrodo que tenga la misma carga (Abraham, 2005), la conducción eléctrica de las especies dentro del tejido se lleva a cabo mediante el paso de una corriente de magnitud baja al electrodo que contiene el fármaco, y que a su vez está en contacto con la piel, una toma de tierra del electrodo en otra parte del cuerpo completa el circuito (Ver figura 11).

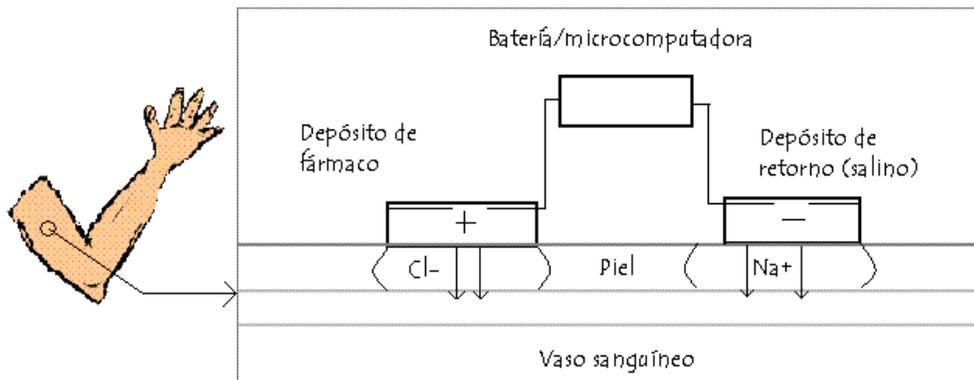


Figura 11. Representación simplificada de los componentes de un parche transdérmico iontoforético. Modificada de Remington, 2003,



- ξ -Los fármacos son repelidos por el reservorio de igual polaridad.
- ξ -Los fármacos compiten por la corriente contra los iones que estén disueltos en la circulación.
- ξ -El flujo del fármaco es proporcional a la corriente eléctrica que es programada.

Es importante saber que algunas sustancias en solución acuosa, como son los compuestos iónicos adquieren carga negativa o positiva, mientras que algunos grupos secundarios iónicos asumirán la carga opuesta, por ejemplo, una preparación de antiinflamatorios como son dexametasona sódica y lidocaína (Ver figura 12).

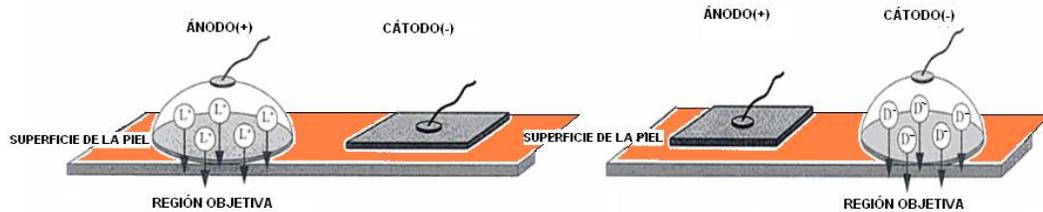


Figura 12. Diagrama esquemático de la transferencia de un ión durante la iontoforesis. Iones positivos como es Lidocaína (L+) son conducidos fuera del ánodo, y los iones negativos como es la Dexametasona(D-) son conducidos lejos del cátodo.

2.8 FORMULACIÓN DEL DISPOSITIVO

La formulación es la parte crucial que hay entre el fármaco y el dispositivo. La aplicación clínica de un sistema de liberación iontoforético debe conjugarse con el desarrollo de adecuadas y estables formulaciones de medicamentos, que pueden ser compatibles con el dispositivo. Las formulaciones semisólidas en particular los geles, son la elección más obvia que sería compatible con el dispositivo y puede encajar en el contorno de la piel. Los prerequisites de tal forma de dosificación incluyen una buena conductividad eléctrica, óptimas propiedades mecánicas, buena y aceptable bioadhesión y propiedades viscoelásticas que son imprescindibles para el cumplimiento del paciente y la eficacia clínica. En general hay dos tipos de geles que tienen biopotencial para los electrodos: Gel tipo húmedo que se utiliza en la mayoría de los dispositivos comerciales y gel seco o sólido.

Los electrodos de gel de tipo húmedo tienden a deslizarse y aplanarse, para que puedan exponer la piel al electrodo, estos electrodos son relativamente caros de fabricar y tienden a irritar la piel, especialmente por la concentración de electrolitos que difieren en gran medida de los que se encuentran en niveles fisiológicos. Por otra parte, los hidrogeles secos ofrecen una serie de ventajas tales como son el diseño simple y bajo costo de fabricación. Sin embargo, son menos conductivos que el gel de tipo húmedo.

Un número de excipientes han sido investigados para la preparación de geles, empleando tanto polímeros naturales con polímeros sintéticos como son: agar-agar, gelatina, gomas, Polviel-HV, Lubrijel MS, HPMC, PVAc, PVP, membranas hidrofílicas microporosas (hydrophilic microporous membrane), y algunos polímeros electrolitos por ejemplo; poli óxido de etileno (el cual es un hidrogel que contiene resinas de intercambio iónico), la metilcelulosa e hidrogeles de PVP. Los polímeros iónicos utilizados en hidrogeles pueden tender a inhibir la liberación de fármacos iónicos, especialmente las proteínas, formando complejos, y ésta dificultad se puede superar mediante el uso de geles sin polímeros iónicos.

Por otra parte, las complicaciones que se derivan por el comportamiento de hinchamiento que pueden tener, se pueden evitar con la adición de polímeros como el dextran o algún otro hidrogel que proporcione el equilibrio. En algunos casos, se ha recurrido al uso de una almohadilla de gel hidratable que permite que el pH de los fármacos permanezca estable sin la adición de buffers, así como el uso de humectantes para prevenir una pérdida de las propiedades de la conducción del hidrogel con el tiempo.

2.9 FACTORES QUE AFECTAN EL TRANSPORTE DE FÁRMACOS

Algunos factores de la formulación que pueden afectar el transporte de fármacos a través de la piel son:

- Concentración del fármaco.
 - pH.
 - Fuerza iónica.
 - Viscosidad.

Un incremento en la **concentración** del fármaco usualmente resulta en un mayor flujo, y por tanto en una mayor cantidad de fármaco liberado. Cuando se emplean soluciones amortiguadoras, estas pueden competir con el fármaco por la corriente liberada, ocasionando que la cantidad de fármaco liberada disminuya generalmente por influencia de los iones de menor tamaño del buffer. Sin embargo, si la concentración de iones en solución es demasiado grande, se puede provocar un efecto de embotellamiento, en el que los iones tratarán de pasar a través de los poros disponibles (O'Malley, 1955; Gangarosa, 1981). Y si a su vez varios iones o algunas otras sustancias se encuentran o están en esta mezcla de la disolución "buffer", se podría ocasionar una competencia de iones, y esos iones que se consideran mejores acarreadores de la carga o con mayor afinidad, serán los que preferentemente cruzarán la piel.

El **pH** de la solución que contiene el fármaco en contacto con la piel puede tener un impacto sobre el transporte iontoforético por dos mecanismos distintos. Es evidente que tendrá un efecto sobre el grado de ionización de la molécula del fármaco, ya que las bases débiles al aumentar el pH reducirán su fracción ionizada y por lo tanto contribuirán en la disminución del transporte electromigratorio en la iontoforesis. El **pH** de la piel lo que desencadena es una permselectividad de la membrana específicamente si el pH de la piel se eleva por arriba de 4, lo que hace que los ácidos carboxílicos se ionicen, y esto favorece a la iontoforesis para promover la penetración de los fármacos catiónicos al aplicar una corriente. El **pH** del donante también afecta la ionización del fármaco. Así, un fármaco básico

débil se ioniza en menor medida a pH por encima de su pKa, por lo que no se extenderán por electromigración en presencia de iontoforesis. Por tanto, el fármaco será dependiente de un mecanismo de electroósmosis para viajar a través de la piel. Un aumento en la **fuerza iónica** del sistema también puede incrementar la competencia por la corriente disponible, especialmente en el caso de fármacos muy potentes y presentes en pequeñas concentraciones.

3.1 PERMESELECTIVIDAD

La capacidad de la piel, cuando se aplica la iontoforesis para permitir el paso de algunos solutos y restringir el de otros nos refleja la definición de “permeselectividad” que es una propiedad de la piel. Diversos estudios han demostrado que el transporte a través de la piel depende de la valencia del ion, su polaridad y su número de transporte en relación a su tamaño. Pequeños cationes monovalentes pasan a través de la piel muy fácilmente, esto no es así cuando los iones o aniones son de mayor tamaño, para los que esa facilidad de pasar a través de la piel se puede complicar. Los iones bivalentes (aniones y cationes) parece ser que se unen a los receptores en las paredes de los poros y por tanto no atraviesan a la piel o lo hacen con mayor dificultad (Malley, 1994; Rein, 1924; Gangarosa y cols., 1980).

La permeselectividad de la piel da lugar a una electroósmosis y bien se sabe que este es uno de los mecanismos de transporte, bajo la influencia de un campo eléctrico. La aplicación de una corriente eléctrica a través de una membrana cargada favorece el movimiento de contra-iones que intentan neutralizar la carga de la membrana y en el caso de la piel, da una permeselectividad catiónica. Diferentes estudios demuestran, que la electroósmosis contribuye de manera positiva para el transporte de cationes y de manera negativa para el transporte de aniones, bajo condiciones fisiológicas normales, lo que significa que puede ser un mejor modelo para el transporte de moléculas neutras. La electroósmosis llega a ser el más importante mecanismo para iones grandes como proteínas, esto comparado con iones pequeños por un mecanismo de electrorepulsión, aunque aún así este no deja de jugar un rol importante a nivel mecanístico.

Se sugiere que la carga de la piel dicta principalmente dos mecanismos de transporte estos son: por electrorepulsión y electroósmosis, este último como mecanismo predominante de transporte (Panchagnula y cols., 2000).

3.2 MECANISMOS DE TRANSPORTE IONTOFORÉTICO

Los principales mecanismos por los que el método iontoforético promueve la liberación de fármacos son los siguientes:

3.2.1 EL TRANSPORTE DE LAS ESPECIES CON CARGA OCURRE PRINCIPALMENTE POR REPULSIÓN ELÉCTRICA.

Esto ocurre al colocar el fármaco en el electrodo con igual carga. Algo importante a resaltar es que la piel posee una carga negativa y por tanto, una permeabilidad selectiva para los cationes, lo cual quiere decir que los iones cargados positivamente son atraídos hacia la piel. Por el contrario, los aniones experimentan una fuerza de rechazo (Ver figura 13) (Delgado, 1994).

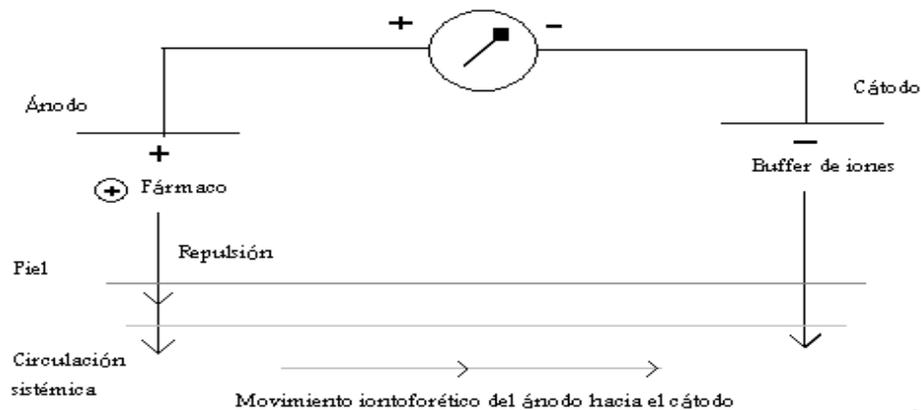


Figura 13. Diagrama de un mecanismo iontoforético: cuando la corriente es aplicada y los cationes de fármaco son repelidos dentro de la piel y eventualmente absorbidos en la circulación sistémica. Modificada de Yiping y cols., 2005.

3.2.2 ELECTROÓSMOSIS QUE PUEDE AFECTAR MOLÉCULAS SIN CARGA (NEUTRAS) Y GRANDES PÉPTIDOS POLARES.

Resulta cuando una diferencia en el voltaje es aplicada para cruzar una membrana porosa con carga, lo que ocasiona que se genere un flujo del fluido en igual dirección que el fluido que contiene los iones. Este flujo del fluido puede conducir un fármaco a través de un tejido, especialmente los cationes. Las moléculas neutras también pueden ser conducidas por el flujo electroosmótico. La eficiencia de transporte iontoforético depende principalmente de la polaridad, valencia y movilidad de las especies

cargadas, así como de los ciclos eléctricos, propiedades fisicoquímicas del fármaco, factores biológicos y componentes de la formulación (Barry, 2002).

3.4 ASPECTOS MECANÍSTICOS

La piel es una membrana compleja y tiene gran influencia en el movimiento de moléculas que cruzan en presencia de una corriente eléctrica, esto ha constituido un obstáculo para la determinación exacta de la relación que hay con el transporte iontoforético. Se han realizado progresos importantes para la comprensión de las diferentes interacciones y de los mecanismos físicos, por los que se gobierna la liberación iontoforética en términos de transporte de iones, electrodifusión y electroósmosis.

La contribución de los folículos contra un transporte no folicular depende primordialmente de las propiedades físico-químicas de las moléculas y las propiedades naturales que limitan a la membrana. Diversas investigaciones identificaron que el transporte no folicular juega un rol significativo en el transporte en general de moléculas iónicas. Esta ruta ha sido identificada como un camino intercelular que consiste de regiones lipídicas polares, esto se pudo corroborar mediante espectroscopia de fluorescencia. Estas vías acuosas se deben principalmente a la formación de poros dependientes de voltaje en el estrato córneo y que se atribuyen a los movimientos de flip-flop de las hélices polipeptídicas localizadas en el estrato córneo. Higuchi y colaboradores han estudiado la formación de poros con voltajes bajos a moderados y han encontrado que es causada por una interacción del campo eléctrico con la carga iónica y el flujo del disolvente. No está claro si estos eventos estén inducidos por la estructura de los poros.

Una de las principales ventajas que ofrece la iontoforesis es la capacidad para individualizar terapias. La iontoforesis ofrece un número detallado de análisis mecanísticos sobre sus aspectos. Se ha observado que el flujo iontoforético de las especies cargadas, x , en estado estacionario, J_x^T , pueden ser consideradas como la suma de dos transportes separados como son el mecanismo de la electromigración, J_x^{Em} , y la electroósmosis, J_x^{Eo} , asumiendo que la permeabilidad pasiva es insignificante.

$$J_x^T = J_x^{Em} + J_x^{Eo}$$

La electromigración se refiere al movimiento ordenado de los iones en presencia del campo eléctrico aplicado, el flujo electromigratorio de un ión, x , está relacionado con el flujo del componente actual, i_x , debido a su transporte por la constante de Faraday, F .

$$J_x^{Em} = \frac{1}{z_x AF} \cdot i_x$$

Donde, A , representa el área de la sección de transporte a través de la piel y, Z_x , es la carga. El flujo de corriente iónica es debido al movimiento de, x , y puede estar relacionado con la corriente aplicada, I , por una constante de proporcionalidad, t_x , y el número de transporte de x ($0 < T_x < 1$), que describe la fracción de la corriente total transferida por, x .

$$J_x^{Em} = \frac{1}{Z_x A F} \cdot t_x I$$

El número de transporte de, x , depende de las propiedades fisicoquímicas de, x , y como éstos, son comparados con las propiedades correspondientes de los portadores de carga de otros, presentes en el sistema específicamente.

$$J_x^{Em} = \left(\frac{1}{Z_x F} \right) \frac{Z_x U_x C_x}{\sum_{n=0}^i Z_i U_i C_i} \cdot I_D$$

Donde, I_D , es la densidad de la corriente aplicada ($=I/A$) y $Z_x U_x$ y C_x se refiere a la carga, la movilidad y la concentración del fármaco en la membrana, respectivamente, el denominador es la suma de estos parámetros por cada ion en el sistema de contribución de transferencia de cargas a través de la membrana. Esta forma de la ecuación de transporte explica, por qué la presencia de iones puede provocar una competencia, y por tanto reducir el flujo de los fármacos, así como, la eficiencia de entrega. Además el grado de competencia y la atenuación de transporte de fármacos dependerán de los productos de la respectiva movilidad eléctrica y las concentraciones en la membrana. Por lo tanto, el aumento en la concentración de una especie de fármacos de poca movilidad, puede mejorar la eficiencia en la entrega de pequeños iones altamente móviles, los cuales competirán por el transporte de entrega.

El componente electroosmótico es algo menos intuitivo. El equilibrio no termodinámico puede ser usado para explicar cómo aparentemente procesos de flujo sin relación alguna pueden interactuar y tener impacto el uno sobre el otro. Pikal ha analizado el fenómeno con una profundidad considerable y describe como al aplicar presión y una diferencia de potenciales a través de la membrana, pueden ser usadas para generar flujos de corriente y de volumen. Respectivamente, los dos fenómenos de flujo pueden ser expresados como:

$$\begin{aligned} \text{flujo de volumen} &= L_{11} \Delta \text{presión} + L_{12} (-\Delta \text{potencial}) \\ \text{flujo de corriente} &= L_{21} \Delta \text{presión} + L_{22} (-\Delta \text{potencial}) \end{aligned}$$

Los flujos se relacionan con su causal o sus fuerzas conjugadas, por los respectivos coeficientes de Onsager (Mensual, 1989; Cacéres, 2003), L_{ij} , L_{11} da el flujo del volumen en respuesta a la aplicación de un gradiente de presión y L_{22} es la proporcionalidad relacionada a la constante de la diferencia de potencial que relaciona la diferencia de potencial actual en base a la ley de Ohm, por lo que esta relación es igual a la conductancia. Los coeficientes, L_{ij} , L_{21} describen los términos de interacción, por lo tanto, L_{12} se define como la aplicación de una diferencia de potencial a través de la membrana, la cual creará un flujo de volumen.

En un experimento iontoforético cuando un campo eléctrico se aplica a través de la piel, el $\Delta \text{presión} = 0$, por lo tanto:

$$\frac{\text{flujo del volumen}}{\text{flujo de la corriente}} = \frac{L_{12}}{L_{22}} = \text{flujo electroósmotico.}$$

La electroósmosis puede ser explicada como el flujo de volumen inducido por un flujo de corriente, en otras palabras el movimiento de las cargas que están cruzando una membrana. A nivel molecular, la electroósmosis se puede ver como resultado del hecho de que la piel tiene un pH= 4-4.5 por lo cual los grupos carboxilatos presentes en la membrana llegan a estar ionizados.

La electroósmosis se puede definir ya sea como un proceso de flujo, que es el flujo de volumen por unidad de área por tiempo (e.g. $\mu\text{Lxcm}^{-1}\text{xh}^{-1}$) o como la velocidad de disolución, V , en cuyo caso es equivalente al coeficiente de permeabilidad con sus unidades correspondientes, e.g. cm x h^{-1} .

La existencia de este flujo de disolución en el ánodo hacia la dirección del cátodo significa que, (i) las moléculas neutras pueden ser liberadas o entregadas por una iontoforesis anódica y, (ii) los cationes se beneficiarán de una segunda fuerza de conducción, además de la electromigración. Por lo tanto, el flujo total de, x , en un medicamento catiónico, viene dado por:

$$J_x^T = J_x^{Em} + J_x^{Eo} = \left(\frac{1}{Z_x F} \right) \frac{Z_x U_x C_x}{\sum_{n=0}^i Z_i U_i C_i} \cdot I_D + v c_x$$

Relaciones de Onsager: Las simetrías de Onsager son el punto de partida para el análisis de la producción de entropía en sistemas fuera del equilibrio termodinámico. En el contexto de una teoría de respuesta lineal es posible probar que el estado de mínima producción de entropía es estable, no así fuera del régimen lineal. Esta fue la idea básica que dio lugar al concepto de transición de fase de no equilibrio. Las relaciones de simetría de Onsager nos permiten predecir la existencia de interferencias o acoplamiento entre diversos fenómenos de flujo.

A partir de estas ecuaciones, parece que el flujo iontoforético debe aumentar con la concentración del fármaco en la membrana y la corriente eléctrica aplicada. Por supuesto que la iontoforesis es un sistema práctico, por lo que el área de los parches también se puede ampliar para aumentar aún más la cantidad de fármaco entregado.

La contribución relativa de la electromigración y electroósmosis al flujo total de una molécula depende de sus propiedades fisicoquímicas. Como regla general la movilidad eléctrica disminuirá con el peso molecular y en consecuencia la contribución electroosmótica debe ser más importante con moléculas grandes (Kalia y cols., 2004).

3.5 USOS DE LA IONTOFORESIS

El uso de la iontoforesis como un sistema de liberación de fármacos se identifica típicamente como el más empleado para terapias en las que se necesita liberar fármaco en tejidos locales como son tendones, músculos, entre otros. La iontoforesis ha sido el principal método de liberación de un fármaco con enfoque eléctrico, el cual ha demostrado que presta servicios de transporte mejorado para algunas moléculas de bajo peso molecular, tales como son medicamentos para el dolor y aún decapeptidos, también se está utilizando como un medio de extracción de sustancias como la glucosa del líquido intersticial (Langer, 2004). Las aplicaciones de la iontoforesis incluyen administración de anestesia local, aplicaciones tópicas de antibióticos y muy comúnmente para la terapia ocupacional, administración de fármacos y esteroides.

Numerosos trabajos han encontrado un incremento en el transporte de fármacos a través de la piel con el uso de microagujas, en combinación con otros potenciadores e.g., iontoforesis, incluso se incluyen dispositivos más sofisticados como microbombas.

Las microagujas han demostrado gran efectividad para facilitar el paso de macromoléculas, sustancias hidrófilas y diferentes acarreadores como son vesículas lipídicas y nanopartículas. Las microagujas han encontrado aplicación en el campo farmacéutico, no solo para facilitar la administración de fármacos con la mínima invasión, ya que también se pueden extraer fluidos biológicos.

El concepto de usar microagujas se remonta a 1976, cuando Alza Corporation patentó la idea. La aplicación de microagujas para la administración transdérmica se propuso entonces por Henry et al. En 1998. Las microagujas pueden ser consideradas como sistemas híbridos, entre las agujas hipodérmicas y los parches transdérmicos. Son capaces de perforar la

piel de tal manera que no ocasionan dolor, que pasa a través de la capa córnea evitando así la barrera de permeabilidad más importante de la piel.

Dependiendo de su estructura, las microagujas pueden actuar como un canal para dirigir el medicamento en la piel (e.g., agujas huecas), o pueden ser el sistema de prestación por sí mismo (e.g., microagujas poliméricas que contiene fármaco). Esto permite la administración de partículas de gran tamaño o incluso proteína. La combinación de microagujas y iontoforesis ha demostrado un buen efecto sinérgico (Nava y cols., en prensa).

3.6 BENEFICIOS DE LA IONTOFORESIS

- 1) Favorece la liberación y penetración de moléculas polares así como de componentes de alto y bajo peso molecular.
- 2) Se evita el efecto del primer paso hepático.
- 3) Rápido inicio del efecto del fármaco.
- 4) Mínima variabilidad tanto intra, como inter-individual (Junginger, 2002).
- 5) Liberación de fármacos ionizados y no ionizados.
- 6) Acción del fármaco continua, programable y controlable (regulando la corriente), manteniendo así niveles plasmáticos constantes. Esto es particularmente importante en el caso de fármacos potentes, con tiempo de vida media muy corto.
- 7) Mayor aceptación por el paciente.
- 8) Facilidad para dar por terminada la liberación del fármaco y con ello el tratamiento.
- 9) Restauración de la función de la barrera de la piel una vez retirado el dispositivo sin producir irritación severa en piel (esto depende de la intensidad de corriente y del tiempo de aplicación).
- 10) Posibilidad de ser usadas para entrega sistémica o local.
- 11) La iontoforesis puede ser usada como una técnica alterna para las vías parenteral y oral de fármacos con resultados positivos en un corto período de tiempo siendo muy efectivos (Barcciano, 2008).

3.7 DESVENTAJAS DE LA IONTOFORESIS

- 1) La principal desventaja asociada a la iontoforesis es la irritación en la piel debida a los cambios elevados de las densidades de corriente, esto puede ser eliminado o minimizado la cantidad de corriente y/o el tiempo de aplicación (Allen, 2005).

3.8 PARÁMETROS PARA LA APLICACIÓN DE IONTOFORESIS

3.8.1 Colocación y tamaño del electrodo

Para la iontoforesis el electrodo de liberación del fármaco se coloca bajo la zona patológica y el electrodo de dispersión o de retorno se coloca alejado algunos centímetros, en un lugar conveniente sobre un vientre muscular (Ver figura 14). El electrodo debe ser lo suficientemente grande para que la densidad de corriente no exceda los $0.5\text{mA}/\text{cm}^2$ cuando se utiliza el cátodo como el electrodo de liberación y de $1\text{mA}/\text{cm}^2$ si es el ánodo el que se utiliza.



Figura 14. Colocación de electrodos para la iontoforesis. Cameron, 2009.

3.8.2 Polaridad

Para la iontoforesis el electrodo de liberación del fármaco debe tener la misma polaridad que la polaridad del ión activo del fármaco que se va a liberar.

3.8.3 Amplitud de la corriente

Para la iontoforesis la amplitud debe quedar determinada por la comodidad del paciente y no debe ser superior a 4mA .

3.8.4 Tiempo de tratamiento

Para la iontoforesis el tiempo de tratamiento está condicionado por la amplitud de corriente, y se debe ajustar para producir una dosis total de tratamiento de $40\text{mA}/\text{min}$, que se consigue seleccionando la amplitud en función de la tolerancia del paciente, y a continuación se ajusta, o se hace que el equipo seleccione el tiempo de tratamiento para conseguir la dosis de tratamiento deseada.

Siempre se debe de observar el efecto en la piel del paciente durante el tratamiento, ya que los electrodos pequeños que se utilizan para iontoforesis producen una elevada densidad de corriente, aumentando el riesgo de quemaduras para el paciente. Es importante mencionar que al trabajar con un mecanismo en el que empleamos electrodos de corriente eléctrica se deben considerar los siguientes aspectos, ya que la distancia o el espacio entre los electrodos afecta la profundidad y el trayecto de la corriente. Cuando más cerca estén los electrodos, más superficial viajará la corriente y, por el contrario, cuanto mayor sea la distancia entre los electrodos, la corriente se desplazará a mayor profundidad (Ver figura 15). Se debe documentar la posición ideal de los electrodos, anotando la distancia o proximidad a relieves óseos o a estructuras anatómicas, de modo que en las sesiones de seguimiento se pueda reproducir la colocación. Normalmente los esquemas resultan de utilidad (Cameron, 2009).

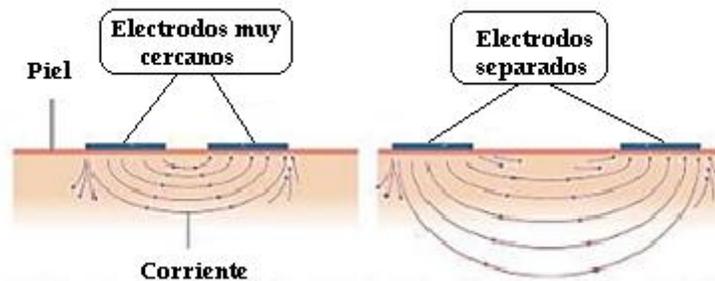


Figura 15. Efecto de la distancia entre los electrodos. Cuando los electrodos están muy próximos, la corriente viaja muy superficial. Cuando están muy separados, la corriente discurre más profundamente. Modificada de Cameron, 2009.

3.9 INSTRUCCIONES GENERALES PARA LA ESTIMULACIÓN ELÉCTRICA

1. Valorar al paciente y establecer los objetivos del tratamiento.
2. Determinar si la estimulación eléctrica es la intervención más adecuada.
3. Determinar que la estimulación eléctrica no está contraindicada para este paciente o para el diagnóstico específico que está tratando. Valorar al paciente y repasar la ficha del paciente en busca de contraindicaciones o precauciones con respecto a la aplicación de la estimulación eléctrica.
4. Seleccionar una unidad de estimulación eléctrica con la forma de onda necesaria y parámetros ajustables para la intervención (contracción muscular, modulación del dolor, curación de tejidos).

5. Explicar el procedimiento al paciente, incluyendo una explicación de lo que el paciente puede esperar de la experiencia y cualquier instrucción o pauta referida a la estimulación del paciente en la estimulación eléctrica.
6. Colocar al paciente adecuadamente y de manera que se encuentre cómodo para la intervención.
7. Inspeccionar la piel en el lugar en el que se va a aplicar la estimulación en busca de cualquier signo de abrasión o irritación de la piel. Limpiar bien la zona y recoger el pelo si es necesario para conseguir una buena adhesión del electrodo a la piel. No se debe afeitar el pelo, ya que esto puede producir cortes o abrasiones.
8. Comprobar que los electrodos y los cables están íntegros y no presentan signos de uso excesivo y sustituirlo si alguno de ellos aparece defectuoso.
9. Aplicar los electrodos en la zona que se va a tratar. Utilizar gel conductor si los electrodos no están impregnados. Utilizar el número y tamaño de electrodos adecuado para solucionar el problema.
10. Conectar los cables a los electrodos y a la unidad de estimulación.
11. Establecer los parámetros óptimos para el tratamiento, incluyendo la forma de onda, la polaridad, la frecuencia, la duración del pulso, el tiempo de encendido-apagado y el tiempo del tratamiento, según esté indicado para los objetivos de la intervención.
12. Aumentar lentamente la amplitud hasta que el paciente sea capaz de percibir una sensación bajo los electrodos. Si es necesaria la contracción muscular para conseguir los objetivos del tratamiento, continuar aumentando la amplitud hasta que se produzca una contracción con la fuerza adecuada.
13. Observar la reacción del paciente a la estimulación durante los primeros minutos del tratamiento. Si el tratamiento incluye contracción muscular, observé la amplitud, la dirección y la calidad de la contracción. Puede ser necesario ajustar los parámetros o mover ligeramente los electrodos si no se consigue el resultado deseado.
14. Cuando se completa el tratamiento, retirar los electrodos e inspeccionar la piel del paciente por si hay algún signo de reacción adversa al tratamiento.
15. Documentar el tratamiento, incluyendo todos los parámetros del tratamiento y la respuesta del paciente al mismo.

4.1 APLICACIONES DEL MÉTODO IONTOFORÉTICO

Después de estudiar lo previamente dicho acerca de la iontoforesis y sus mecanismos de acción por los que se puede administrar un fármaco vía transdérmica, a continuación se muestran ejemplos de fármacos que mejoraron sus propiedades de permeación y biodisponibilidad mediante el uso de la iontoforesis (Ver tabla 3).

Tabla 3. Fármacos que mejoraron sus propiedades de permeación con el uso de la iontoforesis.

FÁRMACO	MUESTRA	USO	MATRIZ DE LIBERACIÓN	RESULTADOS	REFERENCIA
Acetaminofen (no-ionizado); Bupirona (Fármaco catiónico); Ibuprofeno Lisina(fármaco aniónico).	<i>In vitro</i> - Piel de rata extraída de la oreja de rata, edad de las ratas 6 meses.	Se ha sugerido que los alfa – hidroxiaácidos pueden reducir la cohesión de los corneocitos en el estrato corneo, por interferencia o vinculación con algún otro ión.	Se conoció el efecto potenciador y la eficacia del ácido láctico para que moléculas de fármaco crucen la piel , esto es, ya que este aditivo tiene la capacidad de aumentar la permeabilidad de la membrana aunado a la combinación con el método de liberación iontoforético .	Acetaminofén y Bupirona fueron ligeramente afectados en la presencia de ácido láctico, mientras que la permeación del ibuprofeno fue significativamente incrementada. Los efectos fueron evidentes solo con los fármacos aniónicos (Ibuprofeno), ya que una hipótesis establecida dice que el ácido láctico tiene la capacidad de incrementar el coeficiente de partición del Ibuprofeno en el estrato corneo, por lo que la combinación de ácido láctico y fármacos que tiene carga aniónica se ven favorecidos por el sistema de liberación iontoforético.	(Sebastiani y Nicoli, 2005)
Lidocaína	Piel porcina: <i>In vitro</i> e <i>In-vivo</i>	Anestésico local.	Estudios han corroborado que la liberación de la Lidocaína en soluciones acuosas o geles en base agua que contienen el fármaco retardan la liberación del mismo y así afecta su concentración en la dermis y en la epidermis. El método propuesto fue la utilización de microemulsiones que liberaban Lidocaína por medio de un mecanismo iontoforético.	El uso de una microemulsión en conjunto con 10 minutos de corriente aplicada iontoforeticamente aumenta la liberación de Lidocaína, comparado con la solución acuosa de lidocaína. La estancia de Lidocaína en la dermis y epidermis se prolongó por 4 horas. La importancia de esta combinación va directamente relacionada a la concentración de Lidocaína a corto plazo que se logró en la piel y la disminución de la irritación.	(Sintov y Brandy, 2006).
Zidovudina (AZT)	<i>In.vitro</i> - Piel extirpada de la cabeza de ratas (8-12 semanas) después de ser sacrificadas,	AZT(Zidovudina), es el fármaco más frecuentemente usado contra el SIDA. Se administra en tabletas o cápsulas. Debe ser constantemente administrado y en altas dosis para mantener los niveles terapéuticos constantes en plasma, llega a provocar niveles tóxicos en sangre ocasionando severos problemas como son: granulocitopenia y anemia.	Debido a este problema se optó por tener un método de liberación controlada, para evitar los problemas mencionados, por lo que se propuso una ruta transdérmica. Este método fue diseñado para que el AZT estuviese contenido en una matriz de goma karaya ** (PG y OA) esta matriz aumenta el flujo a nivel transdérmico. ***PG: Propilenglicol OA : ácido oleico.	El flujo no fue suficiente para mantener niveles terapéuticos constantes, por lo que se buscó el uso de potenciadores, cuando el método no emplea las matriz de goma Karaya que contiene al fármaco AZT el flujo se ve muy disminuida y por lo tanto no hay una buena liberación, al momento de incorporar un agente potenciador como es el OA/PG dentro de la matriz de Karaya se incrementó marcadamente el flujo , por lo que esto hace referencia que posiblemente al adicionar un aditivo hay una interacción sinérgica y esto puede hacer que se reduzca la cantidad de corriente óptima para la liberación y así disminuir la irritación en piel.	(Park y cols., 1997)

Aciclovir(ACV)	<i>In-vitro</i> Piel extirpada por un método de cirugía abdominoplástica, a personas caucásicas de 60 a 88 años de edad.	Tratamiento de Herpes simple.	Se propuso un ensayo iontoforético a diferentes pH's en este caso soluciones de 3 y 7.4 y una crema comercial que contiene los diferentes aditivos.	La alternativa iontoforética mejora marcadamente la cantidad de ACV presente en la piel, sobre todo a pH=3 (fármaco ionizado). La difusión pasiva a pH=7 arrojó una menor acumulación que la de pH=3 (a pH =7 el fármaco se encontraba parcialmente des-ionizado). Inhibición viral elevada, mejorando la cantidad de fármaco para el tratamiento del virus de Herpes simple.	(Volpato, 1998)
Dexametasona (DEX)	<i>In-vitro</i> Prueba realizada a ratas Wistar machos a las cuales 24 horas antes se les anestesió con Pentobarbital Sódico. Se les rasuró el abdomen y se les colocaron los electrodos con pegamento.	Es un glucocorticoide muy potente que a menudo se utiliza en terapia de combinación para el tratamiento de la emesis aguda y tardía en los pacientes que reciben quimioterapia. La Dexametasona se administra generalmente por vía oral pero esto no siempre es conveniente para los pacientes ya que frecuentemente sufren mucositis por este fármaco.	Se propuso la técnica iontoforética para liberación de DEX. En los compartimientos catódico y anódico figuraba una solución tampón de (25 mM HEPES/133 mM de NaCl, pH 7,4), la formulación de DEX (0,7 ml de solución búffer 40 mM DEX-P, pH 7.8) y una fuente de alimentación de corriente (APH 1000 M, Kepco, Flushing, NY) emitió una constante corriente de 0,66 mA (0,5 mA cm ²) durante 5 h	Los resultados aquí presentados sugieren que el DEX-P se puede entregar de manera eficiente por iontoforesis catódica y que el transporte se refuerza al eliminar competencia con los iones Cl generado en el cátodo. Por otra parte, el flujo de DEX-P aumentó linealmente en función de la concentración de los donantes y la densidad de corriente. Esto ofrece una ventaja significativa en la modulación de las tasas de ejecución.	(Calatayud, 2010)

4.2 APLICACIÓN DE LA IONTOFORESIS EN OTRAS DISCIPLINAS

La iontoforesis ha sido estudiada en diferentes campos como la odontología, la dermatología y recientemente en la oftalmología e indicaciones de ORL (otorrinolaringología).

4.2.1 OFTALMOLOGÍA

En la administración de fármacos oculares, la iontoforesis modifica de manera transitoria la integridad del epitelio de la córnea o esclera por medios físicos y, facilita de esta manera, la penetración de fármacos ionizados a través del tejido diana.

Una de las mayores ventajas de la iontoforesis para la administración de fármacos es la eliminación de toxicidad sistémica. Este procedimiento permite aplicar una alta concentración de fármaco en el tejido diana, donde puede lograrse el máximo beneficio con un desperdicio o absorción sistémica mínimos. Este avance físico se puede controlar con precisión

usando la corriente directa aplicada. Otra de las ventajas es que la aplicación es muy rápida, con mejor penetración del fármaco en el lugar específico del ojo (Sheppard, 2007). En oftalmología es muy comúnmente utilizada para la administración de fármacos con 3 propósitos:

- a. Mediante iontoforesis es posible **aplicar altas concentraciones** de un fármaco en el segmento anterior de ojo (córnea, humor acuoso, cuerpo ciliar y cristalino).
- b. **iontoforesis transcorneana.** Para este procedimiento, se llena un recipiente cóncavo con la medicación y se coloca sobre la córnea. Se coloca un electrodo de platino en contacto con la superficie de la solución. Para enviar fármacos electropositivos (cationes) desde la solución que hay en el recipiente hacia la córnea, el polo positivo del circuito (ánodo) se conecta con el electrodo del recipiente. El polo negativo (cátodo) se adhiere al cuello, la mano o la oreja del paciente. En el siguiente diagrama se muestra la iontoforesis transcorneana de un fármaco de carga positiva (por ejemplo gentamicina- epinefrina) en el ojo de un conejo usado como modelo (Ver figura 16).

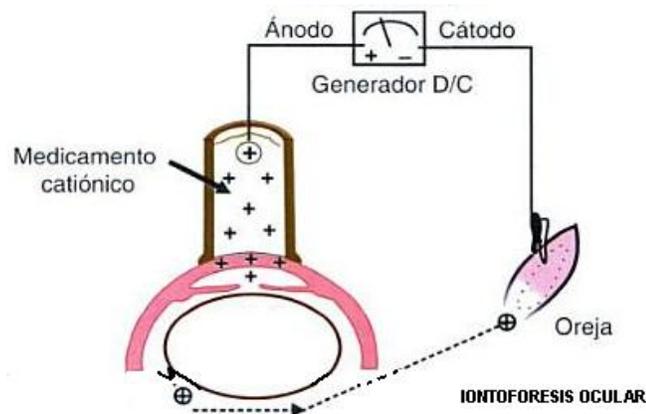


Figura 16. Iontoforesis transcorneana en un conejo. El fármaco con carga positiva pasa a través de la córnea mediante una corriente eléctrica directa. Sheppard, 2007.

- c. **Iontoforesis transescleral:** En la iontoforesis transescleral, un tubo estrecho contiene la medicación y ésta dentro de un recipiente cóncavo que se mantiene contra la conjuntiva por succión. Esta técnica evita la barrera entre el cristalino y el iris y aplica los fármacos entre el vítreo o la retina (Ver figura 17).

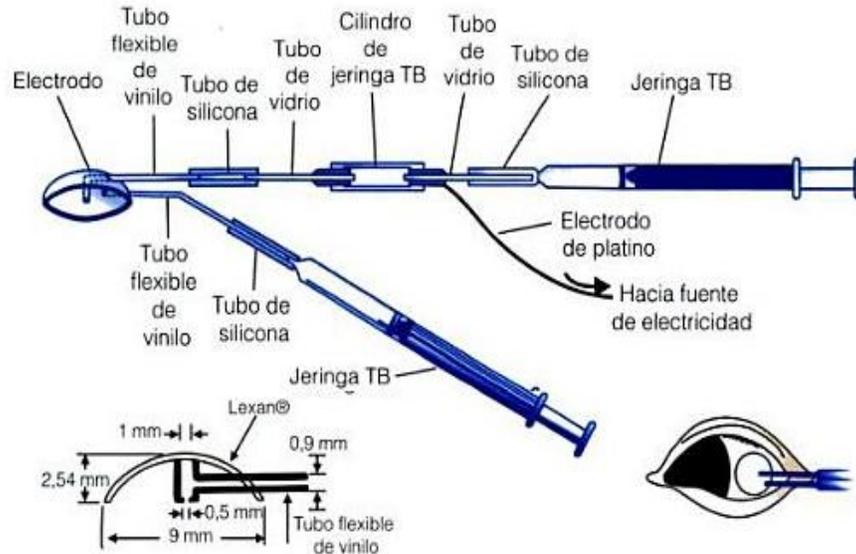


Figura 17. Diagrama del aparato utilizado para iontoforesis transcleral. El fármaco se administra en el humor vítreo o la retina que pasa a través de la conjuntiva. Con la jeringa se aplica el fármaco en un pequeño recipiente cóncavo que hace vacío en la conjuntiva. Sheppard, 2007.

4.2.2 ODONTOLOGÍA

En odontología, probablemente en un grado aún mayor que en la terapia física, se ha utilizado la iontoforesis como técnica de liberación de fármacos. A finales del siglo 19, los dentistas aplicaban anestésicos locales a sus pacientes antes de los procedimientos quirúrgicos orales. Gangarosa (Gangarosa, 1993) describió el uso de la iontoforesis para tres aplicaciones básicas en odontología:

- i. El tratamiento de la dentina hipersensible (por ejemplo, en los dientes sensibles al aire y el frío o líquidos) con iones de fluoruro con carga negativa. Habitualmente se emplea una solución de fluoruro sódico al 1%. Los resultados son variables, y el tiempo y el coste de los tratamientos limita su aceptación por parte de los pacientes (ADA, 2003).
- ii. Tratamiento de las úlceras orales (aftas) y el herpes oral (ampollas febriles) utilizando negativamente corticosteroides cargados negativamente y medicamentos antivirales, respectivamente (Henley y Hausfeld, 1984).
- iii. Aplicación de anestésicos locales para producir anestesia tópica profunda.

4.2.3 OTORRINOLARINGOLOGÍA

La iontoforesis es uno de los métodos preferidos para la obtención de la anestesia de la membrana timpánica, antes de procedimientos quirúrgicos sencillos en las que participa esa estructura (Harris, 1967). La iontoforesis de

zinc también se ha utilizado para el tratamiento de pacientes con rinitis alérgica (Vaudin, 1973).

4.3 COMBINACIÓN DE PROMOTORES DE ABSORCIÓN QUÍMICOS

Debido a la relativamente impermeable naturaleza de la capa córnea y, por el hecho de que transporte de fármaco a través de la piel se produce principalmente a través de poros. Parece lógico que la apertura de estos espacios mejore por mucho el transporte iontoforético. Sin embargo, se ha publicado poco sobre la dilatación de los espacios intercelulares usando promotores de absorción en combinación con la iontoforesis. Costello reporta la administración de Lidocaína en combinación con el mentol por un método iontoforético, sin encontrar un incremento en la cantidad de fármaco trasferido a los tejidos. Por el contrario hubo una disminución de la acumulación de Lidocaína en piel, probablemente con un efecto secundario por la mejora del flujo sanguíneo debido a los efectos vasoactivos del mentol (Costello, 1993).

Algunos promotores que mejoran la absorción potenciada por un método iontoforético son: Timol, ácido oléico, eucalyptol y etanol. Cabe mencionar que el medio y el pH de la solución reguladora en el que se encuentren, depende de la naturaleza química del principio activo o fármaco con el que se está trabajando en el momento, para casos prácticos se explicará lo siguiente acerca del Cidofovir que es un nucleótido monofosfatado análogo a la citosina con una potente actividad antiviral “in vivo” e “in vitro” frente a un amplio espectro de herpes simple tipo 1 y 2. El cual presentó una modificación en su absorción en piel por presencia de los anteriormente mencionados agentes promotores, en el que se empleó como vehículo un gel hidrofílico de carbopol.

El objetivo del estudio era comparar la retención que tenía en la piel y la retención potenciada iontoforéticamente, ya que generalmente la cantidad detectada de Cidofovir en los diferentes estratos, disminuye al aumentar la profundidad de cortes. En la superficie de la piel, hasta $180\mu\text{m}$, ha sido encontrada la mayor concentración de fármaco. Sin embargo, el pretratamiento de la piel con terpenos al 5%, etanol 50% o ácido oléico 5% y la posterior aplicación de la iontoforesis, también han permitido detectar cantidades de fármaco apreciables a $400\mu\text{m}$ de profundidad, Este hecho, en el caso del Cidofovir presenta una especial relevancia ya que a esa profundidad se considera el lugar de inserción de los herpes virus tipo 1 y 2.

Cuando el pretratamiento se realiza con etanol 50%, se observa que en los cortes de piel más superficiales, la concentración de fármaco es mayor por difusión pasiva que por iontoforesis, hecho que se invierte bruscamente en

las capas sucesivas. Esto se debe a una saturación de la membrana y en este momento, la iontoforesis influye de forma decisiva aumentando tanto el flujo del fármaco, como su penetración hacia capas más profundas de la piel (Monfort y cols., 2006).

4.4 UNA LLAVE PARA LA COMERCIALIZACIÓN

En los pasados 24 años, la liberación transdérmica de fármacos se ha movido hacia una realidad clínica, empezando con el primer parche de Escopolamina aprobado en 1979, el punto donde la liberación transdérmica representa actualmente un camino viable para la liberación de un gran número de fármacos o medicamentos. Hoy en día se pueden encontrar en el mercado un gran número de parches transdérmicos para fármacos como son: Escopolamina, Nitroglicerina, Nicotina, Clonidina, Fentanil, Estradiol, Testosterona, Lidocaína y Oxibutina (Prausnitz y cols., 2004).

En la actualidad, los sistemas transdérmicos en Estados Unidos generan ganancias que sobrepasan los \$3 billones anuales. Como ya se mencionó, se han incluido diversos fármacos, existen parches con distintas dosis y periodos de liberación (ésta generalmente ocurre entre 1 a 7 días), por lo que los parches han sido útiles para las nuevas terapias, reduciendo así o eliminando las desventajas de otras vías como la oral (e.g., degradación química o enzimática y efectos del primer paso).

El diseño y la construcción de dispositivos portátiles hoy por hoy impulsa la investigación de la iontoforesis, algunos dispositivos están listos para el mercado los cuales típicamente incluyen: un mecanismo para el control de corriente (en su mayoría basado en un microprocesador), un controlador de tiempo, un control de pulso y electrodos. Algunas compañías involucradas en el desarrollo de equipos iontoforéticos son: Iomed Inc (Salt Lake City), Empi Inc. (St Paul, Minnesota), LifeTech Inc. (Houston Texas), Alza Corporation. (Palo Alto, California), Beckton and Dickinson (Franklin Lakes, New Jersey), Cygnus Inc. (Redwood City, California), Fournier (Francia) y Hisamitsu (Japón).

Como ejemplos de sistemas transdérmicos se pueden citar los siguientes: El Estradiol en parches transdérmicos son usados aproximadamente por un millón de personas al año, en contraste con una formulación oral estos no están asociados con daños de hígado. La Clonidina, Nitroglicerina, y Fentanilo, administrados en forma de parche transdérmico presentan menos efectos adversos que la forma convencional oral (Cramer y Saks, 1994).

4.5 PARCHES IONTOFORÉTICOS COMERCIALIZADOS

4.5.1 Vyteris transdérmico

En el caso de los sistemas iontoforéticos ya comercializados, *Vyteris* es un sistema de entrega iontoforético diseñado para proporcionar una rápida anestesia local cutánea para minimizar el dolor por los procedimientos médicos, tales como inserción de catéteres intravenosos, agujas para extracciones de sangre y otros procedimientos de diagnóstico, quirúrgicos y dermatológicos.

El medicamento anestésico, la Lidocaína, se entrega en combinación con un vasoconstrictor que es la Epinefrina. El papel de la Epinefrina es reducir el flujo de sangre en el sitio, y por tanto, inhibir la rápida eliminación del fármaco. Éste sistema *Vyteris* cuenta con un parche flexible con una precarga integrada, una batería portátil como alimentador del tratamiento y un diseño personalizado del módulo de interconexión (Ver figura 18).

El parche fue diseñado con la incorporación de electrodos de Ag/AgCl con el Clorhidrato de Lidocaína/ Epinefrina la cual está dispersa a través de una matriz de hidrogel. A su vez se la ha añadido al compartimento una solución de cloruro de sodio para proporcionar una carga adicional de iones Cl^- para la electroquímica en el ánodo.



Figura 18. Vyteris sistema de liberación iontoforético de lidocaína (Vyteris , inc.).Kalia y cols., 2004.

4.5.2 Fentanilo transdérmico

Fentanilo transdérmico lleva más de 15 años comercializado en Estados Unidos (fue aprobado por la FDA en 1991 con el nombre de Durogesic®). Una revisión recientemente publicada recoge varios ensayos clínicos que

avalan la eficacia y seguridad de la formulación de Fentanilo transdérmico en dolor crónico oncológico. El Durogesic® está indicado en el manejo del dolor crónico del cáncer y del dolor crónico intratable que requiera analgesia opiode para pacientes estables. En comparación con los analgésicos antiguos, este opiáceo proporciona un inicio del efecto más rápido y una potencia hasta 80 veces mayor que la morfina (Murillo, 2006) debido a sus estructuras bioquímicas y a su nueva vía de administración (Myland, 2007).

La biodisponibilidad del Fentanilo por esta vía es alta (hasta el 92%), sin que exista una transformación apreciable del fármaco en la superficie cutánea. Su volumen de distribución es muy elevado (≥ 200 litros) debido a su gran liposolubilidad y alto porcentaje de unión a proteínas plasmáticas. El metabolismo del Fentanilo se produce fundamentalmente a nivel hepático, siendo su principal metabolito el Norfentanilo que carece de actividad analgésica.

El parche de Fentanilo ha sido concebido para la liberación constante del fármaco durante un período de setenta y dos horas. Dicho sistema consta de 4 capas superpuestas. La lámina posterior ejerce de barrera para evitar las pérdidas de Fentanilo a través del parche. Debajo se encuentra el reservorio, que es un sistema colector del fármaco en forma de gel (Ver figura 19), que contiene además etanol, Hidroximetilcelulosa y agua. Más hacia el exterior una membrana especial controla la cantidad de Fentanilo que pasa a la superficie cutánea. Por último, la capa adhesiva (que es de silicona) proporciona un eficaz soporte en contacto con la piel y suministra la dosis inicial del fármaco (Ver figura 20). En España este sistema se encuentra comercializado con el nombre de Durogesic® y está disponible en tres tamaños diferentes que liberan, respectivamente, 25 ,50 y 100 μg /hora de Fentanilo. Así, los parches de Durogesic ® 25 tienen un área de 10 cm^2 y contienen 2.5 mg de Fentanilo. Durogesic ®50 tiene una superficie de 20 cm^2 y contiene 5 mg de Fentanilo. Por último, Durogesic® 100 es un parche de 40 cm^2 que contiene 10mg de fármaco. Tras la aplicación del parche se produce el paso de Fentanilo a la superficie cutánea y de ahí a la circulación sistémica (Ver figura 21). La tasa de flujo aumenta hasta alcanzar un nivel de equilibrio debido al gradiente de concentración del fármaco a uno y otro lado de la membrana. De este modo, la piel situada bajo el parche absorbe el Fentanilo que se concentra formando un depósito en las capas superiores de la dermis. Sin embargo, respecto a la zona sobre la que se aplica el parche hay que tener en cuenta ciertas precauciones para disminuir la irritación cutánea y asegurar la correcta absorción del fármaco. Dicha piel no debe ser pilosa ni tener soluciones de continuidad, y hay que asegurarse que el dispositivo quede completamente pegado sin que quede ningún borde levantado. Una vez fijado, el paciente se puede duchar teniendo cuidado de no frotarse en esa

zona. No debe manipular ni cortar el parche, y hay que eliminar si presenta alguna rotura.



Figura 19. Sistema colector de fármaco en forma de gel. (<http://www.bnet.com/blog/drug-business/duragesic-recall-causes-more-patch-woes-for-j-j/299>)



Figura 20. Capa adhesiva del parche transdérmico de Fentanilo. (http://www.google.com.mx/images?hl=es&biw=1003&bih=369&rlz=1R2ADFA_esMX400&q=durogesic%20parche&revid=2104889206&um=1&ie=UTF-8&source=og&sa=N&tab=wi)

Una vez aplicado, las concentraciones séricas medias de Fentanilo se alcanzan a las 6 horas llegando a una concentración constante entre doce y veinticuatro horas después de la primera aplicación. A las 17 horas de retirado el parche las concentraciones de fentanilo en plasma disminuyen gradualmente hasta situarse en un 50%. Este hecho se debe al efecto de reservorio que ejerce la dermis. Cabe destacar en este sentido que a pesar de la duración de los niveles plasmáticos, que cubren aproximadamente setenta y dos horas, en un 5-10% de los casos es necesario cambiar el parche cada cuarenta y ocho horas. Esto se puede deber a distintos factores como un mayor metabolismo individual o una absorción más rápida del fármaco (González, 2003).

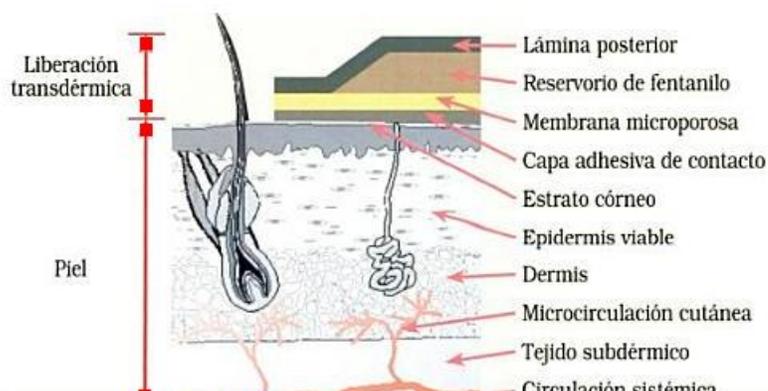


Figura 21. Absorción transdérmica de Fentanilo. González, 2003.

4.6 IONTOFORESIS INVERSA

Como se mencionó anteriormente esta tecnología también se aplica en sentido inverso como método no invasivo y como una herramienta con fines de diagnóstico, monitoreo y extracción de sustratos. La versatilidad de la iontoforesis se puede apreciar en la simetría de la técnica, que permite que las moléculas se muevan dentro y fuera de la piel, bajo la influencia de electroósmosis. La aceptación de la iontoforesis como un procedimiento estándar, para el diagnóstico de la fibrosis quística abrió una nueva vía para el diagnóstico no invasivo y, seguimiento de las biomoléculas e iones del cuerpo a través de iontoforesis inversa. Guy (Guy, 1995) y colaboradores merecen un gran reconocimiento a este tipo de investigaciones, ya que gracias a sus estudios este tipo de parches de iontoforesis inversa ahora son una realidad comercial.

➤ GlucoWatch® Automatic Glucose Biographer.

Un ejemplo claro de este tipo de dispositivo aprobado desde el 22 de marzo del 2001 por la FDA, después de haber aplicado diferentes estudios para comprobar su utilidad y determinar su grado de seguridad, es el **GlucoWatch® Automatic Glucose Biographer** (Ver figura 22) (<http://www.fmd.org.mx/>) que es un autosensor que mide la glucosa en el fluido intersticial, a continuación mencionan sus características:

Es un dispositivo parecido o con características similares a un reloj de pulsera que utiliza un método no invasivo para medir glucemia, es decir, sin extraer sangre.



Figura 22. GlucoWatch® AutomaticGlucoseBiographer dispositivo aprobado por la FDA para el monitoreo de la glucemia. (<http://www.fmd.org.mx/>)

El **GlucoWatch® Automatic Glucose Biographer** está compuesto de dos partes:

- 2) **Monitor.** Se coloca en la muñeca como si fuera un reloj, el cual lleva una pantalla para observar los eventos.
- 3) **Autosensor.** Especie de parche (parecido al que se utiliza para suministrar nicotina).

El monitor funciona enviando una pequeña corriente eléctrica a través de la piel, que mide la glucosa a través del líquido intersticial que está debajo de la misma. Como la piel fisiológicamente tiene una carga negativa, está sujeta a un transporte iontoforético por los electrodos que se encuentran en el dispositivo, los iones de sodio se mueven desde el ánodo hacia el cátodo y crean un flujo convectivo. Por lo tanto la glucosa se transporta en dirección del disolvente del cátodo, con el fin de oxidar la glucosa para liberar el peróxido de hidrogeno (Ver figura 23). Esto se detecta por el biosensor diseñado para la medida en el sistema. Este monitor, se debe programar de acuerdo a cada paciente.

El **GlucoWatch® AutomaticGlucoseBiographer** hace sonar una alarma cuando detecta unos niveles de glucosa en sangre demasiado altos o bajos para los parámetros del paciente. Este dispositivo da la suficiente información adicional que puede ayudar a las personas con diabetes y profesionales de la salud para manejar mejor su enfermedad, proporcionando más información sobre las tendencias de glucosa y los patrones que se podrían obtener solo con las mediciones de glucosa en las yemas del dedo.

El **GlucoWatch® AutomaticGlucoseBiographer** es un dispositivo de prescripción, por lo que se recomienda seguir las siguientes consideraciones:

- I. No debe usarse si no es ordenado por un médico.
- II. No debe ser prescrito por un médico hasta que él /ella completa un programa de capacitación formal.
- III. No debe utilizarse hasta que el paciente completa con éxito un programa de capacitación formal.
- IV. No debe ser utilizada por o para los pacientes menores de 18 años de edad.
- V. No es un reemplazo de medidores de glucosa en la sangre. Las decisiones de tratamiento no debe ser cambiadas o basándose en los resultados solo del biógrafo (<http://www.fda.gov/>).
- VI. No funciona bien si hay exceso de sudoración.
- VII. Puede haber imprecisiones en la medición.
- VIII. El exceso de vello o de movimiento en la muñeca puede invalidar los resultados.

Las limitaciones de estas técnicas no invasivas de muestreo biológico están asociadas con su capacidad de medir de forma fiable y precisa los niveles bajos de analitos.

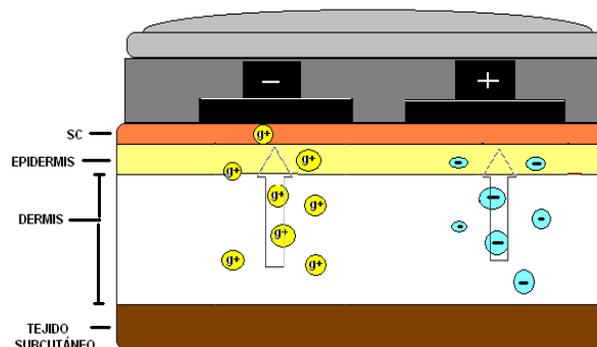


Figura 23. El GlucoWatch® Automatic Glucose Biographer genera una corriente eléctrica que atrae los iones. Con los iones positivos emergen moléculas de glucosa que se encuentran en los fluidos entre las células. El proceso puede causar irritación, pero sin duda es menos doloroso y molesto que pincharse para tomar una muestra de sangre. (<http://www.fmd.org.mx/>)

4.7 LIBERACIÓN TRANSDÉRMICA ANTISENTIDO

La tecnología antisentido tiene una tremenda promesa para las aplicaciones terapéuticas en el estudio de las funciones de los genes. Es una amplia ruta que proporciona un envío simple, conveniente y no invasivo para obtener efectos altamente deseados (Iversen y Brand, 2000).

La aplicación de oligonucleótidos por la piel también representa una solución para la liberación en cuestiones de tratamientos locales de tejido y liberación en la circulación sistémica con la ayuda de un parche

iontoforético. Ya que la administración de oligonucleótidos con la ayuda de un mecanismo iontoforético ofrece un aumento en la entrega de los mismos, y por lo tanto una inhibición selectiva de la expresión del gen CYP3A2 en el hígado de la ratas con la que se experimentó (Iversen y Brand, 2000), cabe mencionar que el gen CYP3A2 es una expresión proteica hepática con actividad catalítica comúnmente encontrado en el serotipo 5 del adenovirus (Callahan y cols., 2008).

La modulación antisentido de la expresión de un gen es de gran importancia tanto en la terapéutica como en el análisis de la función fundamental del gen. La tecnología antisentido es ahora aplicada en casos terapéuticos inmediatos, incluso para, análisis funcional del gen, validación de la medicina molecular y enfoques en la confirmación terapéutica (Iversen, 1998). La amplia aplicación de esta técnica requiere, primero conocer una formulación y un sitio o una ruta de administración. Las rutas no invasivas de administración como son: dérmica y oral, siendo la primera la que puede proveer menor costo, potenciando el cumplimiento del paciente y en algunos casos mejorando la farmacocinética.

Las aplicaciones antisentido de oligonucleótidos a la piel ofrecen ventajas selectivas en la liberación transdérmica a circulación sistémica, ya que puede proveer una liberación sostenida y fiable de liberación local en los sitios de absorción cutánea.

Oldenburg (Oldenburg, 1995), estudió aspectos importantes de la formulación, tales como, los efectos del pH, concentración de sales, la densidad de corriente y la estructura de los oligonucleótidos por un método de liberación iontoforético a través de los folículos pilosos de ratas. Los modos o modelos de liberación de oligonucleótidos incluyen a la iontoforesis y electroporación. Como bien hemos venido estudiando la iontoforesis aplica pequeños voltajes con una corriente aplicada de manera constante para enviar fármacos cargados en la piel, mientras que la electroporación aplica elevados voltajes de duración pequeña para modificar la permeabilidad de la piel (Banga y cols., 1995). Las limitaciones de ambos métodos y en los cuales se debe de poner suma atención podría ser en tamaño, complejidad, la irritación local y la conveniencia de entrega del dispositivo.

4.8 CONCLUSIÓN GENERAL

La completa comprensión de la estructura de la piel y sus propiedades fisiológicas e histológicas, ayudan a la estructuración y desarrollo de dispositivos de liberación transdérmicos iontoforéticos efectivos, capaces de liberar el fármaco en la piel, modificando propiedades de impermeabilidad propias de la capa externa de la piel conocido como el estrato córneo, esta

modificación se lleva a cabo por uso de potenciadores o modificadores de los componentes membranales sin olvidar que el tipo de medicamento que se pretenda liberar debe cumplir con una serie de prerequisites bien definidos para poder ser un candidato ideal de entrega y penetración del estrato y de ahí a circulación sistémica para obtener el efecto deseado.

Los parches transdérmicos iontoforéticos son formas farmacéuticas de nueva generación ampliamente estudiados e investigados, los cuales tratan de sustituir a aquellas formas farmacéuticas que comúnmente se administran por vía oral o parenteral. Cabe mencionar que, la vía transdérmica es útil primordialmente para fármacos muy potentes que se utilizan en dolores o problemas crónicos de tratamiento prolongado a nivel clínico, y que por lo mismo causan daños severos o reacciones adversas muy graves a tejidos u órganos que tienen función excretora de sustancias biotransformadas de fármacos. Es por ello que este tipo de liberación transdérmica por mucho es la mejor elección ya que evita el efecto de primer paso, garantiza un porcentaje elevado de entrega del fármaco y por tanto un rápido efecto, evita la inactivación enzimática, promueve liberación de fármacos ionizados y no ionizados, algo importante es, una posología controlable y programada evitando así el descuido de una mala dosificación en tiempos inadecuados, mayor comodidad del paciente (siempre y cuando se tenga una buena capacitación del tratamiento eléctrico), y menor daño tisular por uso de equipo médico "agujas".

La comprensión de la piel y los diferentes factores biológicos de absorción ayudan a mejorar la estructuración de liberación transdérmica de parches iontoforéticos, haciéndolos así más seguros y efectivos. Debemos saber que un parche transdérmico viene siendo una realidad comercial y la mejor elección para algún tratamiento terapéutico, no solo para liberación sino también para obtención de datos clínicos. Aún falta poner en claro objetivos referidos a una liberación transdérmica y falta información acerca de la permeabilidad y estabilidad de muchos fármacos. La iontoforesis como método de liberación transdérmico sigue en constante avance buscando así la innovación tanto de estética, adhesivos y reservorios que sean seguros y cada vez más efectivos para la liberación de fármacos y por tanto para mejorar el cumplimiento terapéutico en el paciente.

4.9 REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS Y HEMEROGRÁFICAS

- ∴ Abraham, J. (2005). Iontophoresis: A non-invasive ocular drug delivery. *Journal of controlled release*. Pág., 479-489.
- ∴ Abramson, HA. Gorin, MH. Skin reaction: Relationship of skin permeability to electrophoresis of biologically active materials in to the living human skin. *Phys Cha*.43. Pág., 335-346.
- ∴ Abramson, HA. Engel, MG. (1941). Reactions XII: Patterns produced in the skin by electrophoresis of dyes. *Arh Dennatol Syphilol*. 44. Pág., 190-200.
- ∴ ADA. (2003). *Terapéutica dental*. American dental association. Editorial Masson. Barcelona, España. Pág., 239.
- ∴ Allen, Jr. (2005). *Pharmaceutical dosage forms and drug delivery systems : Novel dosage forms and drug delivery technologies*. Séptima edición. Editorial Elsevier. Philadelphia, USA. Pág., 652-655.
- ∴ Andrew, J. (2008). *Clinical electrophysiology: Electrotherapy and electrophysiologicals testing*. Tercera edición. Editorial el punto. Philadelphia, USA. Pág., 351.
- ∴ Aulton, M. (2004). *Farmacología: Ciencia y diseño de formas farmacéuticas*. Segunda edición. Editorial Elsevier. Madrid, España. Pág., 522.
- ∴ Aulton, M. (2004). *Farmacología: Ciencia y diseño de formas farmacéuticas*. Segunda edición. Editorial Elsevier. Madrid, España. Pág., 507-509.
- ∴ Askeland, D. (2004). *Introducción a la ciencia e ingeniería de los materiales*. Cuarta edición. Editorial Thomson. México, México. Pág., 187-203.
- ∴ Banga, AK. Chien, YW. (1988). Iontophoretic delivery of drugs: fundamentals, developments and biomedical applications. *J control Rel*.07. Pág., 1-24.
- ∴ Banga, K. (1999). Iontophoresis and electroporation: comparisons and contrast. *Int.J. Pharm*. 179. Pág., 1-19.
- ∴ Barry, BW. (2001). Novel mechanisms and devices to enable successful transdermal drug delivery. *European Journal of pharmaceutical sciences*. 14. Pág., 101-114.
- ∴ Barry, BW. (2002). Drug delivery routes in skin: a novel approach. *Advanced Drug Delivery Review*. Pág., 531-540.
- ∴ Bétes, M. Duran, M. (2002). *Farmacología para fisioterapeutas*. Editorial panamericana. Buenos Aires, Argentina. Pág., 250.
- ∴ Bracciano, A. (2008). *Physical agent modalities: theory and application for the occupational therapist*. Segunda edición. Pág., 244.
- ∴ Brand, P. Iversen, L. (2000). Transdermal delivery of antisense compounds: Advance drug delivery reviews. 44. Pág., 51-57.
- ∴ Burnette, RR. Ongpipanankul, B. (1988). Characterization of pore transport properties of excised human skin during iontophoresis. *J PharmSci*. 77. Pág., 132-137.
- ∴ Cáceres, M. (2003). *Elemento de estadística de no equilibrio y sus aplicaciones al transporte en medios desordenados*. Editorial Reverté. Barcelona, España. Pág., 127-128.
- ∴ Calatayud P, Ganem, A. (2010). Transdermal Iontophoresis of dexamethasone sodium phosphate in vitro and in vivo: Effect of experimental parameters and skin type on drug stability and transport Kinetics. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 75. Pág., 173-178.
- ∴ Cohn, H. (1984). Iontophoretic treatment of oral herpes hryngoscope.94. Pág., 118-121.
- ∴ Costello, C. Arthur, H. (1995). Iontophoresis: Applications in Transdermal medication delivery: Physical therapy. 75. Pág., 02.
- ∴ Costello, CT. (1993). *Optimization of Drug Delivery With iontophoresis*. The Woman's University, Houston texas, USA.
- ∴ Craig, A. (2005). *Anatomía basada en la resolución de problemas*. Editorial Elsevier. Madrid, España. Pág., 239.

- ∴ Cramer, M. Saks, S. (1994). Value of controlled release dosage forms. *Pharmaco Economics*. 05. Pág., 482-504.
- ∴ Delgado, C. Guy, RH. (1994). Characterization of convective flow during iontophoresis. *Pharm Res*. 11. Pág., 929.
- ∴ Díez, O. Domínguez, M. (1990). Permeabilidad cutánea. *Piel*. 5. Pág., 503-509.
- ∴ Ferrándiz, C. (2001). *Dermatología clínica*. Segunda edición. Editorial Elsevier. Barcelona, España. Pág., 2.
- ∴ Fitzpatrick. (2010). *Dermatology in general medicine*. 4. Pág., 2097.
- ∴ Gabriel, P. (1994). *Enfermería*. Tomo I. Editorial Masson-Salvat. Barcelona, España. Pág., 152,152.
- ∴ Ganagarosa, L. (1981). Defining a practical solution for Iontophoretic local anesthesia of the skin. *Methods Find E q ClinPhannacol*. 3. Pág., 83-94.
- ∴ Ganagarosa, L. (1993). Iontophoresis in pain control. *PainDigest*. 3. Pág., 162-174.
- ∴ Gangarosa, L. Park, N. Wiggins, C. Hill, J. (1980). Increased penetration of nonelectrolytes into mouse skin during iontophoretic water transport (iontohydrokinesis). *J PhannacolTher*. 212. Pág., 377-381.
- ∴ Garg, S. Donnenfeld. (2007). *Tratamiento antibiótico y antiinflamatorio en oftalmología*. Editorial Panamericana. Buenos Aires, Argentina. Pág., 62-63.
- ∴ Gennaro, A. (2008). *Remington farmacia*. Veintava edición. Editorial Panamericana. Buenos Aires, Argentina. Pág., 1042.
- ∴ González, M. (2003). *Dolor y cáncer. Hacia una oncología sin dolor*. Editorial Panamericana. Pág., 219-220.
- ∴ Guy, R. (1989). *Transdermal drug delivery developmental issues and research initiatives*. Editorial Marceldekker, inc. New York, USA. Pág., 1-17; 247-255.
- ∴ Guy, R. (1995). A sweeter life for diabetic. *Nat Med*. 01. Pág., 1132-1133.
- ∴ Harris, R. (1967). *Iontophoresis. Therapeutic Electricity and Ultraviolet Radiation*. Séptima edición. Editorial new haven. Pág., 156-178.
- ∴ <http://www.fcv.unl.edu.ar/archivos/posgrado/especializaciones/epsaludanimal/informacion/material/Efectoaparato digestivopielsobrelabiodisponibilidad/Sistemas%20Terapeuticos%20transdermicos.pdf>
- ∴ <http://www.bnet.com/blog/drug-business/duragesic-recall-causes-more-patch-woes-for-j-j/299>
- ∴ <http://www.farmaciasahumada.cl/fasaonline/fasa/MFT/PRODUCTO/P1594.HTM>
- ∴ <http://www.fda.gov/>
- ∴ <http://www.fmd.org.mx/>
- ∴ http://www.google.com.mx/images?hl=es&biw=1003&bih=369&rlz=1R2ADFA_esMX400&q=durogesic%20parche&revid=2104889206&um=1&ie=UTF-8&source=og&sa=N&tab=wi
- ∴ Iversen, P. (1998). *Antisense Technologies*. Cambridge Health tech Institute Conference. I drugs 1. Pág., 538-540.
- ∴ Jadoul, A. Bouwstra, J. Préat, V. (1999). Effects of iontophoresis and electroporation on the stratum corneum Review of the biophysical studies. *Advanced drug delivery reviews*. 35. Pág., 89-105.
- ∴ Jiménez, M. (2006). *Compendio de medicina de urgencias*. Segunda edición. Editorial Elsevier. Pág., 326.
- ∴ Junginger, H. (2002). Iontophoretic delivery of apomorphine: from in-vitro modeling for the parkinson patient. *Advanced drug delivery reviews*. 01. Pág., 557-575.
- ∴ Kalia, Y., Naik, A., Garrison, J., Guy, R. (2004). Iontophoretic drug delivery : *Advanced drug delivery reviews*. 56. Pág., 622-623.
- ∴ Langer, R. (2004). *Transdermal drug delivery: past progress, current status and future prospects*: *Advanced drug delivery reviews*. 56. Pág., 557-558.
- ∴ Maibach, H. (1996). Iontophoresis: an alternative to the use of carriers in cutaneous drug delivery. *Advanced drug delivery reviews*. 18. Pág., 379-394.

- ∴ Martínez, M. Graux, A. Boix, C . (1998). Termodinámica y cinética de sistemas alimento entorno. Universidad politécnica de Valencia España. Pág., 153.
- ∴ Michale , H. Gordon,R. Wojciech, I .(2004). Histología: texto y atlas color con biología celular y molecular. Quinta edición. Editorial Panamericana. Pág., 512.
- ∴ Michelle, H. Cameron. (2009). Agentes físicos en rehabilitación de la investigación a la práctica. Tercera Edición. Editorial Elsevier. Barcelona, España. Pág., 220-229.
- ∴ Morton, W.(1898).Cataphoresis or Electrical Medicamental Surgery. American Technical Book Co.New York, USA.
- ∴ Myland, D. (2007). Neurología clínica para psiquiatras.Sexta Edición. Editorial Elsevier.Pág., 325.
- ∴ Marinel, J. (2005). Úlceras de la extremidad inferior. Editorial glosa. Barcelona, España. Pág., 67.
- ∴ Mengual, I. (1989). Fundamentos de los procesos de transporte y separación de membrana. Editorial Suarez Barcala. Madrid, España.01.Pág., 78-79.
- ∴ Monfort, A. Santoyo, S. Arrondo , M. Martine, R.(2006).Estudio iontoforético del Cidofovir a través de piel pretratada con sustancias promotoras de la absorción. Pamplona, España. Pág., 405-407.
- ∴ Moreno. Hernández. Zaragoza. Porras. (2011). Tratado de medicina farmacéutica. Editorial Panamericana. Madrid, España. Pág., 128.
- ∴ Naika. Richard, H. (2000). Transdermal drug delivery: overcoming the skin barrier fuction. Reviews research focus.03. Pág., 1-2.
- ∴ Nava, A. Calderón, L. Quintanar, D. Villalobos, R. Ganem, A. (En prensa). Microneedles as transdermal delivery systems: Combination with other enhancing strategies.Current drug delivery. FESC.
- ∴ Oldenburg, K. Smith, G. (1995). Iontophoretic delivery of oligonucleotides across full thickness hairless mouse skin.J. Pharm. Sci. 84. Pág., 915-921.
- ∴ O'Malley, E. Oester, Y. Warnick, E. Experimental iontophoresis: studies with radioisotopes.
- ∴ O'Malley, E. Oester, Y.(1955). Influence of some physical chemical factors on iontophoresis using radio-isotopes. Arch Phys Med Rehabil. 36. Pág., 310-315.
- ∴ Osorio, A. (2004). Sistemas transdérmicos: influencia del tipo de membrana en la transferencia del ácido salicílico a través de la piel. Universidad Complutense de Madrid, España. Pág., 5-23.
- ∴ Panchagnula, R. Pallai, O. Ramarao, P. (2000). Transdermal iotophoresis revisted. National Institute of pharmaceutical Education and Research. NIPER. Pág., 468-472.
- ∴ Patton, K. (2008). Estructura y función del cuerpo humano. Editorial Elsevier. España. Pág., 102.
- ∴ Persson, E. (2002). Anatomía humana. Generalidades de anatomía humana. Universidad Nacional Autónoma de México, México. Pág., 12-13.
- ∴ Palma, S. Monteuscoli, A. Krieger, M. (2007). Farmacotécnia:Nuestra farmacia. 49. Pág., 16-22.
- ∴ Pareja, B. (1998). Dermofarmacia: Absorción y mecanismos de transporte.Folia dermatológica peruana.09.
- ∴ Park, G. Oh, G. Jeong, Y. Lee, H. (1997).Enhanced transdermal delivery de AZT (Zidovidina) using iontophoresis and penetration enhancer. Journal of controller release.51.Pág., 161-168.
- ∴ Prausnitz,R. Mitragotri,S. Langer, R. (2004). Current status and future potential of transdermal drug delivery, Nat. Rev. Drug Discovery .03.Pág., 115– 124.
- ∴ Rassner. (1999). Manual y atlas de dermatología .Quinta Edición. Editorial Harcourt. Pág., 277.
- ∴ Rein, H. (1924). Experimental electroendosmotic studies on living human skin. Z.Biol. 81.Pág., 124.
- ∴ Ricciatti, S. (1989). Dermatologic vehicles: Clindermatol. Pág., 7-11.

- ∴ Rodríguez, M. (2008). Electroterapia en Fisioterapia. Editorial panamericana. Segunda Edición. Buenos Aires, Argentina. Pág., 224-232.
- ∴ Saettone, A. (2006). Dermatología Peruana. 16. Pág., 188.
- ∴ Sebastiani, P. Nicoli, S. Santi, P. (2005). Effect of lactic acid and iontophoresis on drug permeation across rabbit ear skin. International journal of pharmaceutics. Pág., 119-126.
- ∴ Serie de manuales de enfermería. (1994). Enfermería anatomo-fisiológica. Editorial Masson. Barcelona, España. Pág., 150.
- ∴ Shellie , M. Callahan, Piyanuch W. Croyle, M.(2008). Molecular and macromolecular alterations of recombinant adenoviral vectors do not resolve changes in hepatic drug metabolism during infection. Virology Journal.111. Pág., 2.
- ∴ Sintov, C. Brandys, R. (2006).Facilitated skin penetration of lidocaine: Combination of a short-term Iontophoresis and microemulsión formulation: International journal of pharmaceutics. 316. Pág., 58-67.
- ∴ Soames, R. (2000).Anatomía y movimiento humano .España: Paidrotebo. Pág., 38.
- ∴ Vaudin, J. (1973). Ionization and rhinitis. Physiotherapy. 59. Pág., 222.
- ∴ Villoria, M. (2007). Dolor crónico: Diagnostico, clínica y tratamiento. Editorial Arán. Madrid,España. Pág., 135-136.
- ∴ Volpato, N. (1998).In vitro acyclovir distribution in human skin layers after transdermal Iontophoresis; Journal of controller release. Pág., 291-296.
- ∴ Wang, Y.Thakur, R. Fan, Q. (2005). Michniak B. Transdermal Iontophoresis: combination strategies to improve transdermal iontophoretic drug delivery. European journal or Pharmaceutics and Biopharmaceutics, 60. Pág., 179-191.
- ∴ Welsch. (2009). Histología. Editorial Panamericana.España. Pág., 92.
- ∴ Whittle, C. Baldassare, G. (2004). Ultrasonografía de piel anexos .Revista chilena de radiología. 10. Pág., 81-88
- ∴ Wingard, L. Brody, T. Lerner, J. Schwartz, A. (1991). Glucocorticoids and other adrenal steroids. In: Human Pbanacology. St Louis, Mo: Mosby-Year Book .Pág., 484-493.
- ∴ Zechs, A. (1986). Short and long-term risks of topical drug.Br J Dermatol. Pág., 115:63.
- ∴ (1954). Arch Phys Med Rehabil.35. Pág., 500-507.