

Universidad Inca Garcilaso De La Vega

Facultad de Tecnología Médica

Carrera de Terapia Física y Rehabilitación



IONTOFORESIS EN TERAPIA FÍSICA

Trabajo de Suficiencia Profesional

Para optar por el Título Profesional

ZEA PORRAS, Geraldine Amparo

Asesor:

MG. ARAKAKI VILLAVICENCIA, Jose Miguel Akira

Lima – Perú

Mayo - 2018

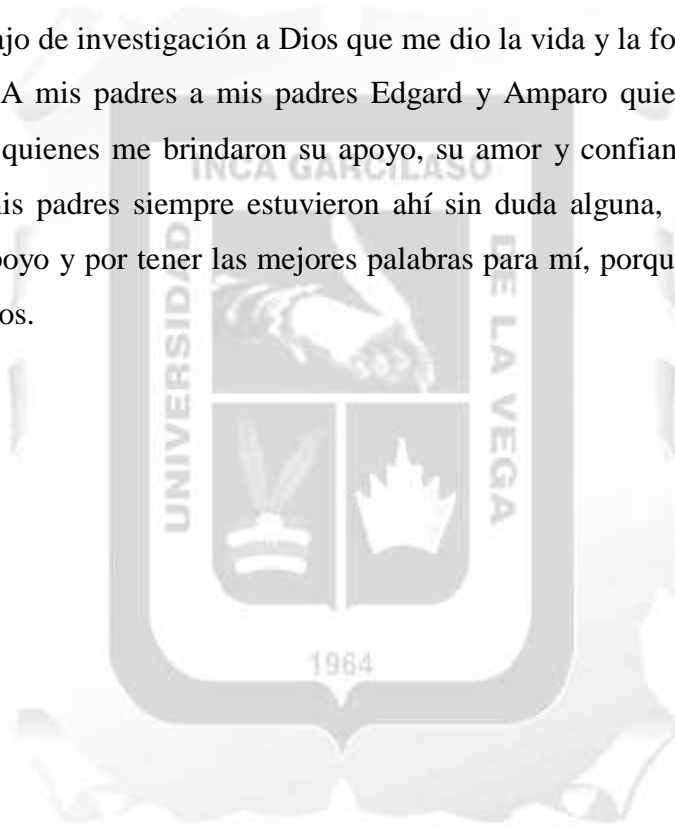


IONTOFORESIS EN TERAPIA FÍSICA



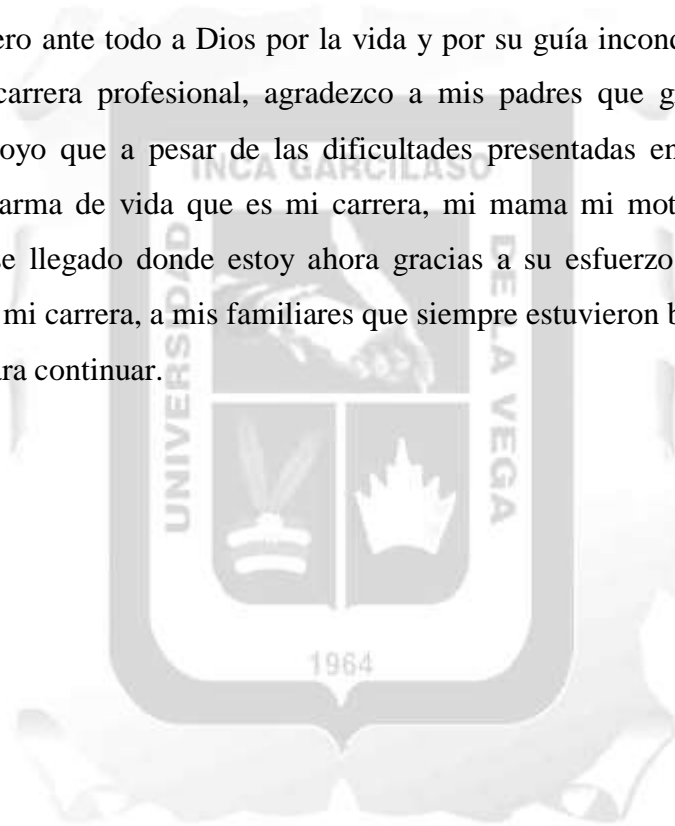
DEDICATORIA

Dedico este trabajo de investigación a Dios que me dio la vida y la fortaleza para seguir en este camino. A mis padres a mis padres Edgard y Amparo quienes me dieron los valores de vida, quienes me brindaron su apoyo, su amor y confianza en el recorrido universitario, mis padres siempre estuvieron ahí sin duda alguna, se lo dedico a mi familia por su apoyo y por tener las mejores palabras para mí, porque todos mis logros es y serán por ellos.



AGREDECIMIENTO

Agradezco primero ante todo a Dios por la vida y por su guía incondicional en todo el trayecto de mi carrera profesional, agradezco a mis padres que gracias a ellos por brindarme su apoyo que a pesar de las dificultades presentadas en la vida pudieron darme la mejor arma de vida que es mi carrera, mi mama mi motivo ya que sin su apoyo no hubiese llegado donde estoy ahora gracias a su esfuerzo pude culminar la primera etapa de mi carrera, a mis familiares que siempre estuvieron brindando palabras de motivación para continuar.



RESUMEN

La piel es el órgano más extenso del cuerpo humano y cubre alrededor de 2m² de la superficie del cuerpo, permite que las funciones corporales se produzcan dentro de un entorno fisiológico, proporciona un importante contacto con el mundo externo y detallaremos una descripción de la impermeabilidad de la piel del ser humano para la administración de drogas mediante la técnica de iontoforesis a través de la corriente galvánica.

La iontoforesis es una técnica electroterapéutica que se basa en la aplicación de medicamentos al organismo, la entrada de estos fármacos se realiza por vía transcutánea mediante la corriente galvánica.

La iontoforesis se basa en la transferencia de iones en la capa de córnea de la piel causada por la corriente continua, hace que los iones de igual signo se repelen y se dirijan hacia el polo del signo opuesto, por lo que los iones con carga negativa o positiva son repelidos dentro de piel por una carga idéntica del electrodo colocado de una manera externa (la piel), de tal manera que los experimentos se llevaron a cabo de acuerdo con Leduc y Labatut.

El uso de Iontoforesis se presenta en el tratamiento de lesiones deportivas, principios activos utilizados, dosis, efectividad y los posibles beneficios y desventajas de su aplicación. La literatura médica y el nivel de consenso encontrado son mínimos, aunque existen estudios bien diseñados que garantizan el uso de esta técnica en ciertas lesiones deportivas. En los estudios compilados, las sustancias más comúnmente usadas son ácido acético, cloruro de calcio y dexametasona. Una de las dudas acerca de esta técnica es cuál es la dosis final recibida por la estructura objetivo y cuál es el objetivo de lograr la mayor efectividad terapéutica. La iontoforesis en algunos casos parece ofrecer buenos resultados en el corto plazo, puede tener su lugar como un adjunto.

Palabras claves: Iontoforesis, Corriente galvánica, Piel, Vías y Fuerza de Penetración, Rutas de Fármacos

ABSTRACT

The skin is the most extensive organ of the human body and covers around 2m² of the body surface, allows bodily functions to occur within a physiological environment, provides an important contact with the external world, and we will detail a description on the impermeability of skin of the human being for the administration of drugs by means of the technique of iontophoresis through the galvanic current.

The iontophoresis is an electrotherapeutic technique that is based on the application of drugs to the organism, the entry of these drugs is carried out by transcutaneous route by means of the galvanic current.

The iontophoresis is based on the transfer of ions in the cornea layer of the skin caused by the direct current, makes the ions of equal sign repel and head towards the pole of the opposite sign, so the negative or positive charged ions are repelled within The skin by an identical load of the electrode placed in an external way (the skin), in such a way experiments were carried out according to Leduc and Labatut.

The use of Iontophoresis is presented in the treatment of sports injuries, the active principles used, dosage, effectiveness and the possible benefits and disadvantages of its application. The medical literature and the level of consensus found are minimal, although there are well-designed studies that guarantee the use of this technique in certain sports injuries. In the studies compiled for this work, the most commonly used substances are acetic acid, calcium chloride and dexamethasone. One of the biggest doubts about this technique is what is the final dose received by the target structure and what should be to achieve the greatest therapeutic effectiveness. The iontophoresis in some cases seems to offer good results in the short term, may have its place as an adjunct.

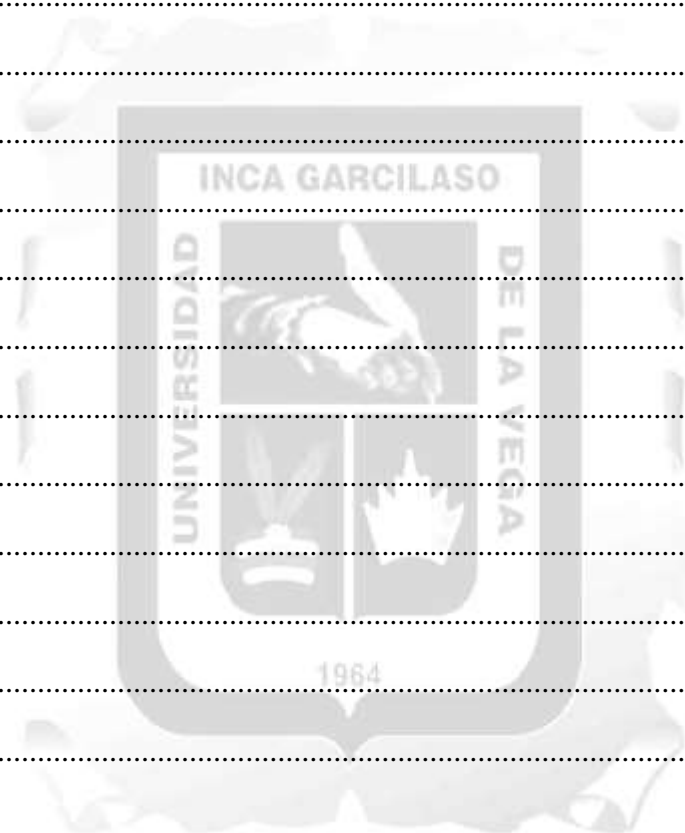
Keywords: Iontophoresis, Galvanic Current, Skin, Roads and Penetration Force, Drug Routes

ÍNDICE

Introducción	1
Capítulo I: La Piel.....	3
1. Estructura de la Piel	3
1.1. Extracto Corneo: Barrera Primaria	3
1.2. Epidermis Viable.....	6
1.2.1 Dermis	6
1.2.2 Hipodermis	7
1.3 Funciones de la Piel	7
Capítulo II: Clasificación del Potenciador de Penetración	10
2. Las Rutas de Transporte de Drogas a través de la Piel Humana.....	10
2.1. Mejora de la Administración Transdérmica de Fármacos	11
2.2. Ajuste de Potencial Químico.....	12
2.3 Pares de Iones y Coacervados Complejos.....	12
Capítulo III: Electroterapia	13
3. Fundamentos Biofísicos de Electroterapia.....	14
Capítulo IV: Corriente Galvánica.....	15
4. Fundamentos Biofísicos de la Galvanización	15
4.1 Efectos Electrotérmicos	15
4.1.1 Efecto Electroquímico	16
4.1.2 Efectos Electrofísicos	16
4.2 Efectos Biológicos de la Galvanización.....	17
4.2.1 Efectos Interpolares	18
4.2.2 Efecto Térmico	19
Capítulo V: Iontoforesis.....	20
5. Experimento De Leduc	22

5.1. Experimento por Labatut.....	22
Capitulo VI: Principio de Iontoforesis.....	24
6. Electromigración.....	25
6.1. Electroosmosis.....	26
6.2. Consideraciones Prácticas.....	27
6.3. Corriente.....	28
6.4. Medicina física.....	29
Capitulo VII: Efectos Fisiológicos de la Iontoforesis.....	31
7. Vías de Penetración.....	32
7.1. Fuerzas de Penetración.....	34
Capitulo XIII: Dosificación Iontoforética.....	35
8. Dosis.....	35
8. 1. Intensidad de la Corriente.....	35
8.2.1 Densidad de Corriente.....	36
8.3. Concentración de la Solución.....	36
8.4. Corriente Utilizada.....	37
Capitulo IX: Aplicación Iontoforetica.....	38
9. Preparación de la Piel.....	38
9.1. Electroodos.....	38
9.2. Polaridad.....	39
9.3. Tiempo de Aplicación.....	40
Capitulo X: Medicamentos para el uso de Iontoforesis.....	41
Capitulo XI: Evidencia Basada en el uso de Iontoforesis.....	45
1.1. Seguimiento de Mano.....	45
2.1. En El Seguimiento de Codo.....	47
3.1. Seguimiento en Miembro Inferior.....	51
4.1. Seguimiento en Neurología:.....	56

5.1 Seguimiento en la Piel.....	57
Conclusiones.....	66
Conclusión 1.....	66
Conclusión 2.....	66
Conclusión 3.....	66
Conclusión 4.....	66
Conclusión 5.....	67
Bibliografía.....	68
Anexos.....	89
Anexo 1:.....	90
Anexo 2:.....	91
Anexo 3:.....	92
Anexo 4:.....	93
Anexo 5:.....	94
Anexo 6:.....	95
Anexo 7:.....	96
Anexo 8:.....	97
Anexo 9:.....	98
Anexo 10:.....	99



INTRODUCCIÓN

La electroterapia consiste en la aplicación de energía electromagnética al organismo, con el fin de producir sobre el reacciones biológicas y fisiológicas, las cuales serán para mejorar los distintos tejidos cuando se encuentran sometidos a enfermedad o alteraciones metabólicas de las células que componen dicho tejidos .

El comportamiento eléctrico del organismo humano presenta una serie de características y propiedades que todo fisioterapeuta debe conocer para poder trabajar con un mínimo de coherencia cuando aplica cualquier tipo corrientes que habitualmente ofrecen los distintos equipos y dispositivos destinados a tratamientos físicos.

El organismo es un conductor de segundo orden, es decir los iones contenidos en disoluciones y dispersiones coloidales transmitirán la energía aplicada.

Los agentes físicos incluyen la utilización del pez torpedo eléctrico aproximadamente 400 años A.C. para tratar dolores de cabeza y artritis mediante la aplicación de descargas eléctricas en la cabeza y los pies. En el siglo XVII se utilizó ámbar para generar electricidad estática para el tratamiento de enfermedades de la piel, inflamación y hemorragia.

Mientras que otros agentes y aplicaciones han caído en desuso. El desarrollo de nuevos usos de los agentes físicos se ha producido como resultado de un mejor conocimiento de los procesos biológicos que subyace a la enfermedad, la discapacidad y la recuperación y en respuesta a los avances tecnológicos. Por ejemplo, la utilización de la estimulación eléctrica nerviosa transcutánea (TENS) para el tratamiento del dolor fue desarrollada basándose en la teoría del control de la compuerta para la modulación del dolor, propuesta por Melzack y Wall.

La iontoforesis es la introducción de medicamentos a través de la piel por medio de una corriente galvánica. La ventaja principal de la administración por iontoforesis es que evita la sobre carga del tubo digestivo o la necesidad de inyección parenteral. Además es un tratamiento muy localizado, con menos efectos generales. Por el contrario, la iontoforesis es posible solo con determinados medicamentos, la dosificación es imprecisa y las cantidades totales administradas son pequeñas, la penetración se hace

mayormente a través de las glándulas sudoríparas y folículos que ofrecen menor resistencia

La profundidad efectiva de la iontoforesis o penetración del fármaco es de unos 5cm como máximo. El medicamento se difunde a la circulación general a los pocos minutos pero durante el tratamiento se consigue una elevada concentración local. A veces parte de los iones se acumulan bajo la piel en forma de depósito que se va absorbiendo poco a poco, prolongando el efecto horas o días.

Se basa en el fenómeno físico de la electroforesis: toda carga eléctrica rechaza a toda aquella que tenga igual polaridad. Los iones cargados negativamente son repelidos por el cátodo y los cargados positivamente por el ánodo. De esta forma se introduce un principio activo farmacológico ionizado en el interior del organismo por medio de la corriente galvánica. El electrodo activo, más pequeño, concentra la corriente para suministrar la medicación en una zona tisular concreta. El electrodo de dispersión, más grande, minimiza los efectos sobre la piel.

Recientemente se ha puesto énfasis en la Iontoforesis y se ha convertido en una técnica comúnmente utilizada en entornos clínicos. La iontoforesis tiene varias ventajas como técnica de tratamiento, ya que es una técnica no invasiva, estéril y no dolorosa para la introducción de iones específicos en el tejido, ha demostrado tener un efecto positivo en el proceso de curación. El terapeuta debe saber que la mayoría de los medicamentos que se usan en la iontoforesis requieren una receta médica para su uso.

CAPÍTULO I: LA PIEL

1. ESTRUCTURA DE LA PIEL

La piel humana es un epitelio estratificado, cada capa consiste en diferentes tipos de células que realizan funciones distintas. Se puede dividir ampliamente en la epidermis suprayacente, la dermis y la hipodermis subyacente (subcutis). (Anexo1)

La epidermis también puede subdividirse, desde el exterior hacia el interior, en el estrato córneo (capa córnea), estrato granuloso (capa granular), estrato espinoso (la capa de células espinosas) y estrato basal (capa basal también llamada estrato germinativo).

El estrato basal y el estrato espinoso se conocen colectivamente como la capa de Malpighian. Se puede observar una capa adicional, el estrato lúcido (capa transparente) en partes del cuerpo con piel engrosada, como la palma y la planta del pie. Sin embargo el estrato lúcido a menudo no se considera una capa epidérmica distinta sino la parte inferior del estrato córneo. Además, hay características apéndice que incluyen folículos pilosos y conductos de sudor que atraviesan varias capas de piel.

1.1. EXTRACTO CORNEO: BARRERA PRIMARIA

El estrato córneo es la capa más externa de la piel. Típicamente tiene 10-20 μm de espesor y está compuesto de 10-15 capas de corneocitos. (1,2) Los corneocitos son células no vivas derivadas de queratinocitos terminalmente diferenciados que se han originado en las capas más profundas de la epidermis. Morfológicamente los corneocitos se aplanan y alargan, midiendo aproximadamente 0.2 μm de espesor y 40-60 μm de ancho). (3) Los corneocitos tienen una envoltura cornificada en lugar de una membrana plasmática, que está rodeada por un recubrimiento lipídico. Carecen de núcleos y orgánulos citoplasmáticos, pero están llenos de filamentos de queratina y se

intercalan en una matriz extracelular enriquecida en lípidos que también contiene componentes de proteína / péptido. (4)

Esta organización del estrato córneo se conoce comúnmente como el modelo de "ladrillo y mortero"(5,6), donde los corneocitos se asemejan a los ladrillos y la matriz extracelular análoga al mortero en una pared de ladrillo. (Anexo2)

Los corneocitos están conectados por corneodesmosomas y se desprenden continuamente de la superficie de la piel por descamación.

Como la difusión a través del estrato córneo se considera la principal vía de penetración de la piel, las propiedades estructurales de esta capa se han estudiado ampliamente para dilucidar su función de barrera. Se han realizado esfuerzos importantes para dilucidar el papel de los lípidos del estrato córneo, ya que la matriz extracelular enriquecida en lípidos es el único dominio continuo en el estrato córneo y, por lo tanto, es probable que sea fundamental para su función de barrera. (7)

Esto está respaldado por datos empíricos que demuestran la penetración cutánea predominantemente a través de la matriz extracelular (8), la marcada reducción en la función de barrera de la piel después de la extracción de lípidos del estrato córneo (9) y que los productos químicos que alteran la organización de los lípidos del estrato córneo aumentan la penetración de la piel. (10)

Mediante microscopía electrónica de fractura por congelación (11), observaron por primera vez que el espacio extracelular en el estrato córneo estaba compuesto por un "material laminado". Ahora se entiende que los lípidos del estrato córneo se organizan en capas (lamelas) que corren paralelas al plano de los corneocitos. De acuerdo con el modelo Landmann ampliamente aceptado de la morfogénesis lipídica de la barrera de la piel (12), los lípidos del estrato córneo se secretan inicialmente por los cuerpos lamelares que se encuentran en los queratinocitos y luego se fusionan para formar lamelas lipídicas continuas en el espacio extracelular.

Este modelo está respaldado por evidencia de extrusión y fusión de la membrana lipídica en el estrato córneo bajo microscopía electrónica. (13)

Un modelo alternativo, el modelo de plegamiento de membrana, postula que las laminillas lipídicas extracelulares se forman a partir de estructuras lípidas únicas y coherentes a través de un proceso no fusogénico. (14)

Las ceramidas, el colesterol y los ácidos grasos libres son los principales constituyentes de la matriz extracelular, presentes en proporciones aproximadamente equimolares. (15) De estos, las ceramidas representan aproximadamente el 50% de los lípidos del estrato córneo en masa. (16)

Se han identificado once clases de ceramidas, que abarcan 342 especies de ceramidas individuales, en el estrato córneo humano. (17) Cada molécula de ceramida consiste en una base esfingolípido (esfingosina, fitoesfingosina, 6-hidroxisfingosina o dihidrofosfingosina) que contiene un grupo de cabeza polar y una cadena hidrocarbonada y otra cadena de hidrocarburo derivada de un resto de ácido graso o éster de ácido graso. Los grupos de cabezas polares de ceramidas pueden formar enlaces de hidrógeno laterales cuando se organizan en estructuras reticulares dentro de bicapas lipídicas. Las cadenas de hidrocarburos son en su mayoría saturadas, con pocas excepciones, y presentan una distribución de la longitud de la cadena. (17,18)

En particular, aquellas ceramidas que contienen un resto éster de ácido graso tienen una cadena hidrocarbonada excepcionalmente larga. Para ilustrar esto, la ceramida típica contiene un total de 38-54 átomos de carbono, mientras que las ceramidas que contienen ésteres de ácidos grasos contienen un número marcadamente mayor (66-72) de átomos de carbono. Al igual que las ceramidas, los ácidos grasos libres que se encuentran en el estrato córneo humano son en su mayoría saturados. El colesterol fluidifica las bicapas lipídicas del estrato córneo a la temperatura de la piel. (19)

También existe sulfato de colesterol, típicamente a una proporción del 2-5% de los lípidos del estrato córneo total, que parece facilitar la formación de las lamelas lipídicas y estabiliza el estrato córneo al inhibir la degradación enzimática de los corneodesmosomas. (20) La disposición molecular precisa de los lípidos del estrato córneo dentro de la matriz extracelular sigue siendo un tema de intensa investigación. En microscopía electrónica con fijación de tetróxido de rutenio, la matriz de lípidos extracelulares muestra bandas alternas "amplia-estrecha-amplia". (13,21) Este motivo trilamelar, con una distancia de repetición (periodicidad) de aproximadamente 13 nm,

se conoce como la fase de larga periodicidad (FLP). Esto está en contraste con la fase de periodicidad corta (FPC), que tiene una periodicidad de aproximadamente 6 nm pero no se ha observado en algunas especies animales. Por esta razón, se considera que el FLP es más importante para la función de barrera de la piel y, por lo tanto, ha sido el foco de la mayoría de las investigaciones sobre la organización de los lípidos del estrato córneo.

1.2. EPIDERMIS VIABLE

Excluyendo el estrato córneo, el resto de la epidermis se compone de células nucleadas y, por lo tanto, se denomina colectivamente la epidermis viable. La epidermis viable es típicamente de 50-100 μm de grosor (22) y está desprovista de capilares sanguíneos y terminaciones nerviosas sensoriales. Está compuesto principalmente de queratinocitos (95%), y el resto son células de Langerhans, melanocitos y células de Merkel. Los queratinocitos surgen del estrato basal y experimentan una diferenciación progresiva mientras migran hacia el estrato córneo. La diferenciación de queratinocitos se caracteriza por un aumento de la queratinización (formación de redes intracelulares de fibras de queratina), la formación de cuerpos lamelares que secretan lípidos del estrato córneo y la pérdida de orgánulos y núcleos intracelulares. El proceso culmina con la formación de corneocitos en el estrato córneo. La diferenciación de queratinocitos sirve para mantener el estrato córneo reponiendo los lípidos del estrato córneo y los corneocitos perdidos a través de la descamación.

1.2.1 DERMIS

La dermis, típicamente ≥ 1 mm de espesor (2,23), comprende la mayor parte de la piel y es responsable de su elasticidad y resistencia. Se compone principalmente de fibroblastos en una matriz extracelular de proteínas estructurales, principalmente colágeno y elastina. También contiene una variedad de células inmunitarias que incluyen macrófagos y células dendríticas dérmicas. La dermis se puede subdividir en la dermis papilar superior y la dermis reticular inferior, que se pueden distinguir microscópicamente una de la otra por el empaquetado más delgado y más flexible de las fibras de colágeno en la dermis papilar.

La dermis papilar contiene papilas que se interdigitan con la capa basal de la epidermis en la unión dermoepidérmica. La dermis contiene folículos pilosos, glándulas sudoríparas, glándulas sebáceas, terminaciones nerviosas sensoriales, vasos linfáticos y capilares sanguíneos que se extienden al lado dérmico de la unión dermoepidérmica.

Esto permite la administración de nutrientes y oxígeno, así como la eliminación de desechos de la epidermis avascular para que se produzca por difusión a través de la unión dermoepidérmica.

1.2.2 HIPODERMIS

La hipodermis es la capa más interna de la piel. Sin embargo, su ausencia es notable en algunas pieles sin grasa, como las del párpado. La hipodermis está compuesta principalmente de grasa subcutánea, (24) derivada embriológicamente del mesénquima, otro importante componente de la piel, pues sirve como almohadilla absorbente de golpes, protegiendo estructuras vitales; manteniendo el calor corporal, al actuar de aislante y de reservorio de energía en caso de ayuno. Además, permite el desplazamiento y movilidad de la piel sobre los planos profundos. Es el soporte de vasos sanguíneos y nervios que pasan desde los tejidos subyacentes hacia la dermis. Los folículos pilosos y glándulas sudoríparas se originan en este nivel. (25)

1.3 FUNCIONES DE LA PIEL

La función principal de la piel es separar el entorno fisiológico interno del cuerpo del entorno externo no fisiológico. Para decirlo claramente, sirve para "mantener adentro y afuera" (2). La barrera de la piel es de naturaleza física, química e inmunológica. La barrera física la proporciona principalmente el estrato córneo, es decir, atravesar el estrato córneo suele ser el paso limitante de la velocidad en el intercambio de sustancias entre el cuerpo y el medio ambiente a través de la piel. Esta barrera física es responsable de regular no solo la entrada de materiales exógenos sino también la prevención de la pérdida excesiva de agua del cuerpo. La barrera química se conoce como el "ácido manto". La piel debe su función de barrera química a la naturaleza ácida (pH 4-6) de la superficie de la piel que protege el cuerpo de dos maneras.

En primer lugar, confiere propiedades antimicrobianas selectivas a la piel al mantener la microflora natural, que vive óptimamente en un ambiente ácido, a la vez que detiene el crecimiento de microorganismos patógenos que prosperan en ambientes alcalinos.

En segundo lugar, ayuda a mantener la integridad de la barrera del estrato córneo ya que muchas enzimas cutáneas pivotantes a la homeostasis lipídica del estrato córneo (p. Ej, B-glucocerebrosidasa y esfingomielinasa) tienen un pH óptimo dentro de este rango de pH. (24,26)

Las glándulas sebáceas en la piel, que secretan sebo, desempeñan una función similar, después de su secreción a la superficie de la piel, el sebo forma una capa grasosa en la piel, que impermeabiliza para mantener la hidratación y la flexibilidad. El sebo también contiene componentes antimicrobianos.

La piel también es un órgano inmune competente. En la piel se encuentra una variedad de células inmunes que incluyen células de Langerhans, células dendríticas dérmicas y macrófagos. (27) Estas células llevan a cabo una vigilancia inmune y defienden al cuerpo contra la invasión de microorganismos. Son células presentadoras de antígenos capaces de cebar linfocitos T vírgenes para provocar una respuesta inmune primaria contra antígenos recién descubiertos. Este es un papel importante de la piel teniendo en cuenta que una barrera de la piel comprometida es una ruta común de entrada de patógenos en el cuerpo. También hay un creciente cuerpo de evidencia que respalda un papel para algunos subconjuntos de células dendríticas de la piel en la inducción de la tolerancia inmune (28), que es igualmente importante para mantener la homeostasis inmune.

Además, la piel tiene un papel importante en la termorregulación, lo que permite que la energía térmica se disipe o se conserve. Los termorreceptores en la piel detectan calor y frío; proporcionan información sensorial al hipotálamo, que luego invoca una gama de mecanismos de termorregulación para lograr la homeostasis de la temperatura. El tejido adiposo en la hipodermis aísla al cuerpo del frío y evita la pérdida excesiva de calor del cuerpo. Los pelos del cuerpo en la piel proporcionan un aislamiento adicional atrapando una fina capa de aire sobre la superficie de la piel.

Este efecto se maximiza mediante la erección de pelos, a través de constricción del músculo erector del pelo. La transpiración secretada a través de los poros del sudor en la superficie de la piel ayuda a reducir la temperatura corporal al disipar el calor del cuerpo a través de la evaporación del agua en el sudor. Los vasos sanguíneos en la piel se dilatan o se contraen para ajustar el flujo sanguíneo y la pérdida de calor a través del área de la superficie de la piel grande. Estos mecanismos de termorregulación trabajan conjuntamente para ayudar a mantener una temperatura corporal central constante de aproximadamente 37 ° C.

Además del calor y el frío, las terminaciones nerviosas sensoriales en la dermis detectan el tacto, las vibraciones y el dolor. Estas sensaciones son críticas para otras funciones del cuerpo, como la locomoción y la coordinación. La capacidad de sentir el dolor nos alerta del peligro y es crucial para la supervivencia. Además, la piel cumple funciones metabólicas importantes. Los adipocitos en la hipodermis almacenan el exceso de energía en forma de grasa subcutánea, que puede movilizarse rápidamente durante la privación de energía. La epidermis es el sitio principal de la síntesis de vitamina D en el cuerpo.

El proceso de fotólisis por irradiación ultravioleta, produce un precursor de la vitamina D en el estrato espinoso y el estrato basal, que luego se convierte en vitamina D por los queratinocitos. La piel también cumple una función excretora, ya que los minerales y otros desechos orgánicos se liberan a través de la piel disuelta en el sudor. La hipodermis también proporciona protección mecánica a los órganos internos al amortiguar el cuerpo contra el choque físico. (29)

CAPÍTULO II: CLASIFICACIÓN DEL POTENCIADOR DE PENETRACIÓN

2. LAS RUTAS DE TRANSPORTE DE DROGAS A TRAVÉS DE LA PIEL HUMANA

La piel humana inhibe de forma selectiva y efectiva la penetración química. (30) El elemento de control más importante es generalmente el estrato córneo y las técnicas de aceleración generalmente intentan reducir el obstáculo de esta barrera para maximizar el flujo del fármaco, aunque ocasionalmente la ruta folicular también puede ser relevante.

En la superficie de la piel, una molécula tiene tres rutas posibles para llegar al tejido viable: a través de los folículos capilares con sus glándulas sebáceas, a través de los conductos sudoríparos ecrinos o a través de la capa córnea continua. Debido a la baja área apéndice fraccional (aproximadamente 0.1%), a excepción de iones y moléculas altamente polares que luchan por cruzar apéndices intactos pueden funcionar como derivaciones, que pueden ser importantes en tiempos cortos antes de difusión en estado estable. Además, los polímeros y las partículas coloidales pueden dirigirse al folículo.

La barrera principal es, por lo tanto, la capa córnea intacta con su estructura de "ladrillo y mortero". (31) (Anexo3)

Los "ladrillos" de la queratina hidratada en los corneocitos se distribuyen en un "mortero" que consiste en bicapas lipídicas de ceramidas, ácidos grasos, colesterol y ésteres de colesterol.

La mayoría de las moléculas transdérmicas penetran a través de este micro ruta intercelular y, por lo tanto, muchos métodos de aceleración interrumpen o eluden estos dominios cristalinos, semicristalinos, de gel y de cristal líquido.

2.1. MEJORA DE LA ADMINISTRACIÓN TRANSDÉRMICA DE FÁRMACOS

Si es posible, elegimos un fármaco que posee las propiedades fisicoquímicas óptimas para translocar bien a través de la piel, y nuestros problemas transdérmicos esencialmente se evaporan. La ecuación simple para el flujo en estado estacionario es útil cuando se consideran los factores que controlan las tasas de permeación del estrato córneo. Cuando graficamos la masa acumulativa de difusor, m , que pasa por unidad de área a través de una membrana, en periodos largos el gráfico se aproxima a la linealidad y su pendiente produce el flujo constante, dm / dt , como en la siguiente ecuación:

$$\frac{dm}{dt} = \frac{DC_0K}{h}$$

Donde C_0 representa la concentración constante del fármaco donante; K , el coeficiente de partición del soluto entre la membrana y la solución de baño; D , el coeficiente de difusión; y h , el espesor de la membrana.

A partir de la ecuación, podemos evaluar las propiedades ideales necesarias para que una molécula penetre bien en el estrato córneo.

Estos son: baja masa molecular, solubilidad en aceite y agua, coeficiente de partición alto pero equilibrado (óptimo) y un bajo punto de fusión, que se correlaciona con una buena solubilidad según lo predicho por la teoría de solubilidad ideal.

Sin embargo, los sistemas saturados de la mayoría de los medicamentos no proporcionan una biodisponibilidad tópica adecuada, y entonces debemos recurrir a otros enfoques.

2.2. AJUSTE DE POTENCIAL QUÍMICO

Una forma alternativa de ecuación. Usa actividades termodinámicas. (32)

$$\frac{dm}{dt} = \frac{aD}{\gamma b}$$

Donde “a” es la actividad termodinámica del penetrante en su vehículo y “y” es su efecto coeficiente de actividad en la membrana de la piel. Para obtener el mayor flujo, la droga debe operar en su máxima actividad termodinámica. Las moléculas disueltas en solución saturada se equilibran con el sólido puro (definido como la actividad máxima para un sistema equilibrado) y también tienen una actividad máxima. Por lo tanto, todos los vehículos que contienen droga como una suspensión deben producir la misma tasa de penetración, siempre que los sistemas se comporten de manera ideal, es decir, D, “y” y h permanezcan constantes.

Se pueden formar soluciones sobresaturadas, ya sea por diseño o por evaporación descontrolada en la piel; en cualquier situación, la captación y el flujo teóricos máximos del estrato córneo pueden aumentar varias veces en comparación con un sistema estable. (33) El problema práctico con el uso de este enfoque es, por supuesto, ¿Cómo mantenemos un período adecuado de meta estabilidad en el almacenamiento?

2.3 PARES DE IONES Y COACERVADOS COMPLEJOS

Las especies cargadas no penetran fácilmente las membranas lipídicas. Un enfoque de mejora utiliza una especie con carga opuesta para formar un par de iones lipofílicos. A medida que las cargas se neutralizan temporalmente, el complejo se divide en los lípidos del estrato córneo. El par de iones se difunde a la interfaz entre la capa córnea y la epidermis viable, se disocia en sus especies cargadas, que se dividen en la epidermis acuosa y se difunden hacia adelante. Un proceso similar, la coacervación compleja, es el fenómeno por el cual los iones con carga opuesta se separan en una fase oleosa, rica en complejo iónico. El coacervado se divide en una capa córnea, donde se comporta como un par de iones, se difunde, se disocia y pasa a los tejidos viables. (34)

CAPÍTULO III: ELECTROTERAPIA

Es el uso con fines terapéuticos de la corriente eléctrica. Esta modalidad terapéutica ha experimentado un nuevo auge en los últimos años. El desarrollo científico-técnico, de nuevas tecnologías, de microprocesadores, ha marcado un salto evolutivo en las posibilidades terapéuticas que, sin lugar a dudas, seguirán teniendo un impacto positivo en la recuperación de los pacientes.

En esta Era Moderna, se pone de manifiesto la integración entre todas las áreas del conocimiento científico (física, química, fisiología y patología), que tiene como resultado, la posibilidad de tratamientos cada vez más específicos y más personalizados. Este proceso se enriquece cada día más con la bioingeniería y la electrofisiología. (35)

El primer aporte conocido acerca de los fenómenos eléctricos, le corresponde a Tales de Mileto (600 a.C.), aunque ya se había aplicado el tratamiento de algunas artralgias con la descarga eléctrica producida por el pez torpedo (esta descarga es estudiada y descrita solo en el siglo XVIII por Walsh).

En el siglo XVI, William Gilbert, médico de la reina Isabel de Inglaterra, publica por primera vez un libro, donde se establecen diferencias entre los fenómenos eléctricos y magnéticos. En el siglo XVII, se establecen las bases para el desarrollo de la electroterapia; son imprescindibles, el descubrimiento de la corriente galvánica por Galvani (1789), además de los aportes de Volta; ellos determinaron el valor de la corriente directa o galvánica, descubrieron entonces que la electricidad podía excitar la contracción muscular.

Sus planteamientos fueron básicos para el desarrollo de la electrología, durante el siglo XIX. Michael Faraday descubre, en 1831, el fenómeno de inducción eléctrica y la incorpora a la práctica terapéutica. En aquellos momentos, cobró un nuevo auge la electroterapia, pero en los años 1890, cae en desuso tras las duras críticas encabezadas por Möebius. (36)

Duchenne de Boulogne suscribió el hecho de que ciertos músculos paralizados conservaban la excitabilidad inducida por la corriente farádica, mientras que otros la perdían, con lo que inició el camino del electro diagnóstico. A finales del siglo XIX D'Arsonval comienza a hacer aplicaciones con corriente de alta frecuencia, demostró la inexcitabilidad muscular y la producción de calor en profundidad. Whitney introduce la diatermia por onda corta en 1910, mientras que en 1928, Schliephake da inicio a la diatermia por onda radar. (37)

Ya para esta etapa, se acumulaba un extraordinario volumen de conocimientos científicos y experiencia práctica, que fundamentaban la electroterapia, por lo que era un contenido obligado en la formación médica y quirúrgica del momento.

3. FUNDAMENTOS BIOFÍSICOS DE ELECTROTERAPIA

El cuerpo humano es un medio conductor de electricidad y al paso de la corriente se producen cambios fisiológicos. La corriente eléctrica crea un campo eléctrico en los tejidos biológicos. Se puede decir que interviene en el metabolismo celular, en el proceso de reparación hística, puede inducir una estimulación neuromuscular, o estimular directamente el músculo. (38)

No es posible entender las posibilidades terapéuticas de la corriente eléctrica si no se conocen los fundamentos físicos que la sustentan, de modo que esta información se asocia luego, al conocimiento previo de las características y propiedades de los tejidos biológicos. Finalmente, para la electricidad, al igual que para el resto de los agentes fisioterapéuticos, se estudian los elementos biofísicos que se relacionan en la interacción del agente con el tejido. (35, 36,39)

CAPÍTULO IV: CORRIENTE GALVÁNICA

Se denomina galvanización al proceso de aplicación de la corriente galvánica con fines terapéuticos. En la aplicación de la corriente galvánica se distinguen: la fase de cierre del circuito, en que la corriente aumenta su intensidad de modo más o menos brusco, hasta alcanzar la intensidad previamente establecida; la fase o estado estacionaria, de intensidad constante, y luego la fase de apertura del circuito, al final de la aplicación, en la que la intensidad de la corriente desciende a cero.

En la corriente galvánica, se establece el flujo de cargas negativas (electrones) desde el electrodo negativo hacia el positivo. A su vez, debajo de cada electrodo, se produce el efecto fisicoquímico de atracción y repulsión de cargas. En las aplicaciones médicas, se utiliza un tipo de corriente que, además de continua, es de intensidad constante. En cuanto a sus características físicas, la corriente galvánica es de baja tensión (60 a 80 V) y baja intensidad, como máximo 200 mA. Se le denomina también constante, porque mantiene su intensidad fija durante el tiempo de aplicación. (40-43) (Anexo 4)

4. FUNDAMENTOS BIOFÍSICOS DE LA GALVANIZACIÓN

Los efectos biofísicos que sustentan las aplicaciones médicas de la corriente galvánica, son:

4.1 EFECTOS ELECTROTÉRMICOS

El movimiento de partículas cargadas en un medio conductor que opone resistencia al paso de la corriente, produce microvibración y fuerzas de fricción que generan calor. Es el tipo de corriente a la que más resistencia se le ofrece por parte de la piel, esta llega a producir quemaduras debajo del electrodo, si no se maneja adecuadamente la intensidad de la aplicación.

4.1.1 EFECTO ELECTROQUÍMICO

Está dado por la disociación electrolítica y la acumulación de iones, bajo cada electrodo. Tradicionalmente, la corriente galvánica presenta, en su aplicación terapéutica, dos efectos característicos, denominados polares (los que se producen debajo de los electrodos) e interpolares (los que se producen en el interior del organismo, en el segmento orgánico situado entre los dos polos).

Las respuestas fisiológicas directas principales, derivadas de la estimulación galvánica, son los cambios electroquímicos, que tienen lugar en las células y en los tejidos.

Debido al flujo prolongado de la corriente galvánica, la amplitud de corriente debe ser extremadamente baja y, por consiguiente, el efecto directo se limita a los tejidos superficiales (piel, fundamentalmente).

4.1.2 EFECTOS ELECTROFÍSICOS

En el organismo existen moléculas cargadas eléctricamente (proteínas y lipoproteínas, entre otros) que, con el paso de la corriente galvánica, pueden migrar hacia uno de los polos, sin que la corriente produzca cambios en la configuración molecular.

La principal consecuencia de este movimiento iónico es la excitación de nervios periféricos, donde, en presencia de una carga adecuada, el sodio y el potasio se mueven a través de la membrana celular. Estos efectos celulares directos pueden originar muchas respuestas indirectas distintas, como contracciones de la musculatura lisa o esquelética, activación de mecanismos analgésicos endógenos y respuestas vasculares.

La cataforesis consiste en partículas cargadas positivamente, que se desplazan hacia el polo negativo o cátodo (situación más habitual). La anaforesis, son partículas cargadas negativamente, que se desplazan hacia el polo positivo o ánodo. (44) (Anexo5)

4.2 EFECTOS BIOLÓGICOS DE LA GALVANIZACIÓN

El cuerpo humano está compuesto fundamentalmente por agua y electrólitos, de este modo se expresa un comportamiento fisicoquímico al paso de la corriente eléctrica, que es similar al de una disolución de cloruro sódico. Estos iones son los más abundantes en el organismo. Si una molécula neutra de ClNa se introduce en agua, se disocia en un ion Cl^- y otro Na^+ : el primero, con un electrón más del que corresponde a la estructura del cloro atómico, y el segundo, con un electrón menos del correspondiente al Na atómico, pero ambos elementos adoptan esta disposición por tener así completas sus órbitas externas y encontrarse en un estado de máxima estabilidad química. (45,46)

Si a un conductor electrolítico, como el que constituyen todos los líquidos intersticiales y corporales, se aplica un potencial eléctrico, se produce una disociación electrolítica: los iones con carga positiva se desplazan hacia el cátodo y los de carga negativa, hacia el ánodo. Los electrones circulan del cátodo al ánodo; el cátodo es una fuente de electrones en el interior de la disolución electrolítica, mientras que el ánodo actúa como un absorbente de electrones.

Cuando las reacciones químicas inducidas por la corriente galvánica no son excesivas ni lesivas, la respuesta normal del organismo es aumentar el flujo sanguíneo local para restaurar el pH hístico normal. Los cambios químicos que sobrepasan la capacidad del organismo para contrarrestarlos y restablecer el estado de equilibrio, originarán ampollas o incluso quemaduras químicas del tejido estimulado. Estos riesgos se minimizan al disminuir la amplitud de la corriente que acorta el tiempo de tratamiento o revierte la polaridad cada pocos segundos o minutos.

Los efectos más significativos de la galvanización ocurren específicamente debajo de los electrodos. A estos se les denomina efectos polares y tienen sus características propias que se deben precisar para un mejor aprovechamiento de este tipo de terapia. (Anexo 6)

Además de los efectos anteriores, hay otros no menos importantes, pero que se producen en tejidos que se encuentran entre los electrodos o debajo de un electrodo, cuando en este cambia la polaridad constantemente.

4.2.1 EFECTOS INTERPOLARES

EFECTO VASOMOTORTRÓFICO

Durante la aplicación de la corriente galvánica sobre una región del cuerpo, al cabo de 20 min con una intensidad adecuada –calculada en función de la superficie de los electrodos (en condiciones normales, se soporta sin molestias de 6 a 9 mA) –, el paciente sentirá, en primer lugar, una sensación de pinchazos y picores en la zona de los electrodos. Poco a poco, la resistencia de la piel al paso de la corriente disminuye y el paciente, también de una manera gradual, tolera una mayor cantidad de electricidad. Si en un inicio se siente una sensación de pinchazos, después habrá una sensación de agradable calor.

Al finalizar el tratamiento se aprecia un enrojecimiento marcado de la piel, localizado en la superficie recubierta por los electrodos, normalmente esta coloración puede persistir de 10 min a media hora. Este cambio de coloración obedece a la respuesta de la piel al cambio del pH bajo los electrodos, se trata de una vasodilatación refleja y un aumento indirecto del flujo sanguíneo arterial a la piel. Una característica de la hiperemia galvánica es la facilidad para reaparecer posteriormente, de una manera intensa, ante cualquier estímulo térmico. La hiperemia o eritema que se produce bajo el cátodo, por lo general, es más pronunciada y duradera que la que se produce bajo el ánodo.

La acción vasomotora que tiene lugar en la zona interpolar condiciona un efecto trófico, al mejorar la nutrición hística, y un efecto analgésico y antiinflamatorio, al aumentar la reabsorción de metabolitos y disminuir el edema.

ACCIÓN SOBRE EL SISTEMA NERVIOSO

El polo negativo tiene un definido efecto neuroestimulante, sin embargo no es fácil que se produzcan respuestas excitadoras sobre el sistema neuromuscular, con esta corriente. La excitación nerviosa es difícil de obtener, al igual que la discriminación entre fibras sensitivas grandes, fibras motoras y fibras que conducen el dolor.

En la práctica, es muy útil la corriente galvánica, debido a su capacidad para rebajar el umbral de excitación del sistema neuromuscular; entonces, se emplea como terapia

previa a los tratamientos con corrientes variables, como por ejemplo, en los casos de parálisis periféricas. Con menor frecuencia se emplea para estimular músculos denervados. Por su parte, bajo el polo positivo, se obtiene un efecto hipoestésico, sedante y analgésico, que se utilizará terapéuticamente. Aunque existen publicaciones clínicas que muestran la efectividad de la corriente galvánica en el alivio del dolor con iontoforesis o sin este, no puede considerarse el tratamiento de primera elección para lograr la electroanalgesia. Sin dudas, las corrientes pulsadas son más efectivas y más confortables para el paciente. No obstante, debe considerarse su utilización de primera elección, en los casos en que el dolor está provocado por estructuras muy superficiales, o en el caso de dolor de causa química.

Desde el punto de vista del Sistema Nervioso Central, se han descrito fenómenos como el vértigo voltaico, la galvanonarcosis, y la galvanización medular. Las técnicas de galvanización longitudinal, conocidas como galvanización ascendente y descendente, tienen su origen a principios del siglo XX, en los experimentos realizados por S. Leduc sobre peces (Anexo7)

Desde el punto de vista del Sistema Nervioso Periférico, se ha descrito la hipoexcitabilidad que se produce bajo el ánodo, que lleva a un mecanismo de analgesia. Además, se describe la posibilidad de modificar el umbral excitomotor, con descenso de alrededor de 1 mA, para un impulso rectangular de 0,2 ms. Mientras que para la galvanización periférica ascendente, se observó una disminución significativa del umbral excitomotor medio. (47)

4.2.2 EFECTO TÉRMICO

Depende de la dosificación, y esta, a su vez, está condicionada por el tamaño de los electrodos, la intensidad de la corriente, el tiempo de aplicación y la tolerancia individual del paciente. Es importante reconocer que para la corriente galvánica, los rangos de seguridad terapéutica son muy estrechos; o sea, que los parámetros utilizados para lograr un efecto terapéutico, son cercanos a los parámetros necesarios para provocar una sobredosificación, reacciones adversas, que llegan con relativa facilidad a provocar una quemadura considerable debajo de cualquiera de los electrodos. En la práctica clínica, se ha podido tratar alguna de estas lesiones, y aunque son infrecuentes, pueden ser graves y de difícil cicatrización. (48)

CAPÍTULO V: IONTOFORESIS

Es fundamental señalar la diferencia entre la Iontoforesis y la Fonoforesis ya que las dos técnicas a menudo se confunden y ocasionalmente los dos términos se intercambian erróneamente. Es cierto que ambas técnicas se utilizan para enviar productos químicos a diversos tejidos biológicos.

La Fonoforesis implica el uso de energía acústica en forma de ultrasonido para conducir moléculas enteras a través de la piel hacia los tejidos, mientras que la iontoforesis utiliza una corriente eléctrica para transportar iones a los tejidos.

Las primeras descripciones detalladas del uso de la iontoforesis transdérmica para administrar moléculas a través de la piel se remontan a principios del siglo XX. Leduc demostró, con un efecto dramático, que se podría usar una diferencia de potencial para administrar estricnina y cianuro a los conejos (con resultados obvios) de los compartimentos de electrodos anódico y catódico, respectivamente. (49,50)

En la década de 1930 y 1940, la iontoforesis se utilizó con frecuencia para administrar moléculas a través de la piel, pero la técnica no ganó prominencia científica hasta varias décadas más tarde. (50) La aceptación de la administración transdérmica como una vía de administración alternativa viable, junto con la necesidad de ampliar la gama de fármacos susceptibles de este enfoque, estimuló un renacimiento del interés científico en la iontoforesis durante los años 80. Las limitaciones impuestas por la función de barrera de la piel significaron que la administración transdérmica pasiva se limitó a unos pocos fármacos selectos (altamente potentes) con las propiedades fisicoquímicas apropiadas.

Esto se ilustra mediante la lista concisa de sistemas pasivos disponibles: clonidina, estradiol, fentanilo, nicotina, nitroglicerina, escopolamina, testosterona, oxibutinina y los productos combinados norelgestromina o etinil estradiol y estradiol o acetato de noretindrona. (51) Se han desarrollado numerosas estrategias para ampliar la gama de fármacos disponibles para la administración transdérmica, incluido el uso de la aplicación actual.

Además de las ventajas significativas que ofrece la administración transdérmica pasiva, por ejemplo, evitar la degradación química y enzimática durante el tránsito gastrointestinal y hepático de primer paso, la presencia de un área superficial grande y de fácil acceso (1 a 2 m²) para el parto, así como una alternativa fácil de usar y no invasiva a la administración parenteral (51,52), la iontoforesis tiene los beneficios adicionales de permitir un control preciso sobre la velocidad de administración y la cinética de entrada. Por lo tanto, se puede usar para suministrar fármacos en regímenes de entrada muy controlados e individualizados y es un medio relativamente sencillo para permitir la administración pulsátil de agentes terapéuticos. (51)

La administración pasiva está limitada a moléculas neutras y esencialmente lipofílicas; por el contrario, la iontoforesis permite el paso de moléculas cargadas y polares a través de la capa más superior de la piel, el estrato córneo, que de otro modo es una barrera muy eficaz contra la penetración de tales moléculas. Además, como se trata de un proceso simétrico, es decir, el campo eléctrico no solo es capaz de conducir moléculas a la piel sino también de extraer sustancias endógenas, es adecuado para el control terapéutico.

Según Tyle, muchas de las aplicaciones de iontoforesis anteriores a 1960 se basaban en impresiones clínicas más que en datos científicos sobre la tasa de permeación de las moléculas, y los estudios clínicos controlados fueron poco frecuentes. (49)

Su finalidad es la modificación bioquímica de la zona tratada por medio de la introducción de un fármaco con finalidad terapéutica. Se basa en el fenómeno físico de la electroforesis: toda carga eléctrica rechaza a toda aquella que tenga igual polaridad. Los iones cargados negativamente son repelidos por el cátodo y los cargados positivamente por el ánodo. De esta forma se introduce un principio activo farmacológico ionizado en el interior del organismo por medio de la corriente galvánica. El electrodo activo, más pequeño, concentra la corriente para suministrar la medicación en una zona tisular concreta. El electrodo de dispersión, más grande, minimiza los efectos sobre la piel. La dosis empleada suele estar entre 40 y 80 mA/min (por ejemplo, 2 mA durante 20 min de tratamiento) (53). Las dosis terapéuticas más altas parecen conseguir mejores resultados en el tratamiento del dolor y la inflamación (Delacerda, 1982). (54)

Si se deposita en la esponjilla, que se interpone entre la parte de la goma conductora del electrodo y la piel, una sustancia de tipo medicamentoso, esta se repelara o se mantendrá en la gamuza en función de la polaridad del electrodo y de la polaridad iónica del radical activo del medicamento en cuestión:

- Cátodo {-} e ion {-}: El ion se introduce en el organismo.
- Ánodo {+} e ion {+}: El ion se introduce en el organismo.
- Cátodo {-} e ion {+}: El ion se mantiene en la gamuza y es posible que reaccione de forma electrolítica con el electrodo hasta perder su composición y sus propiedades iniciales.
- Ánodo {+} e ion {-}: El ion se mantiene en la gamuza y el posible que reacción de forma electrolítica con el electrodo hasta perder su composición y sus propiedades iniciales. (55)

5. EXPERIMENTO DE LEDUC

Tomo dos conejos unidos entre sí por electrodos empapados en agua para cerrar el circuito, que se formaría al aplicar a un conejo en ánodo y al otro el cátodo. El ánodo empapado en una solución que contiene estriknina; el cátodo empapado con solución que contenía cianuro. Al hacer pasar la corriente, a los pocos instantes, el conejo que le fue aplicado el ánodo con estriknina muere con los síntomas característicos del envenenamiento por estriknina. Así mismo, el otro muere con los síntomas característicos de envenenamiento por cianuro. Lo que significando que la estriknina (+) ha sido rechazada hacia el interior del conejo y el cianuro (-) también ha sido introducido por el cátodo.

Después de esto, repite el experimento de manera que solamente cambia la polaridad de los electrodos concluyendo que ninguno de ambos muere al haberse mantenido en la gamuza los compuestos activos de las disoluciones (estriknina y cianuro). (56)(Anexo8)

5.1. EXPERIMENTO POR LABATUT

En una cubeta introdujo un pedazo de músculo procedente de un animal, de manera que la masa de carne quedara dividiendo la cubeta en dos partes distintas y que el ajuste de

la carne con la cubeta impidiera la mezcla de los líquidos, y así creara dos disoluciones diferenciadas, por lo que la carne actuaría de barrera o membrana.

En ambos lados de la cubeta, introdujo una disolución de cloruro de litio al 5% y colocó dos electrodos para aplicar galvanismo durante un tiempo. Transcurrido ese tiempo, procedió a cortar la carne en lonchas paralelas a las disoluciones con la observación siguiente: las capas que se encontraban en contacto con la disolución en que había colocado el polo positivo presentaba una elevada proporción de litio que disminuía de manera progresiva según se acercaba al centro.

Las capas o lonchas del lado que estaba en contacto con la disolución del polo negativo no tenían nada de litio, ni tan siquiera podría pensarse que hubiera sido introducido por osmosis.

En este punto se plantea la duda de cómo se introducen los iones a través de la capa córnea de la piel, bastante impermeable, que no puede compararse de manera exacta con una membrana celular.

La corriente galvánica puede pasar a través de iones o electrones de la materia que componen los tejidos de la piel, pero ¿Por dónde pasa los iones?

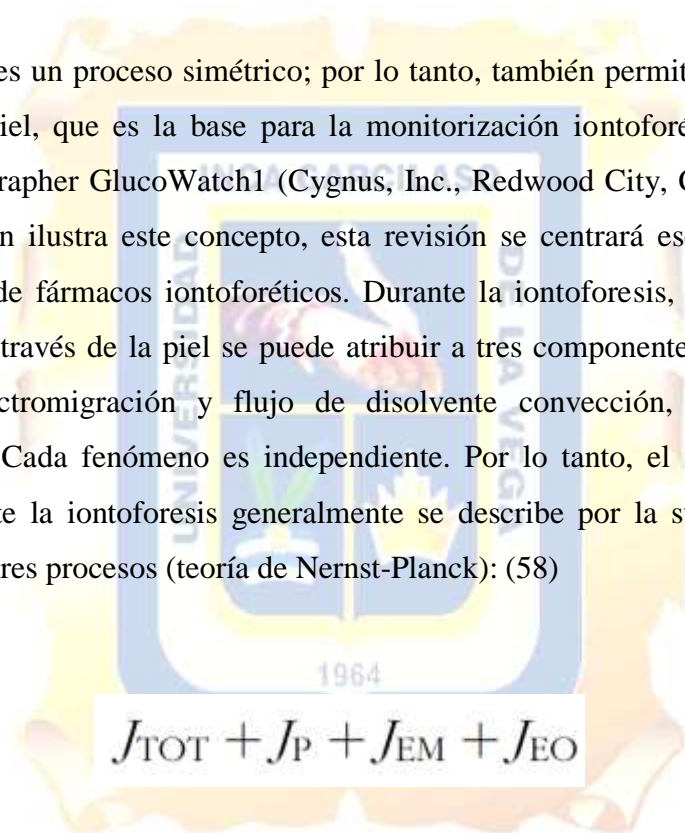
Se considera buena la teoría según la cual estos penetran a través de los conductos sudoríparos y folículos pilosos, utilizan como vehículo las disoluciones que contienen en su interior, hasta llegar al líquido intersticial. (Anexo9)

Al tratar de demostrar la permeabilidad de la piel, se diseña un sistema que separa dos disoluciones mediante un colgajo de piel humana o de otros animales (con frecuencia se emplea la de cerdo por su semejanza en el comportamiento de la humana. (57)

CAPITULO VI: PRINCIPIO DE IONTOFORESIS

La iontoforesis consiste en la aplicación de una diferencia de potencial, generada por una fuente de energía, entre dos electrodos, el ánodo y el cátodo, que contactan por separado con la superficie de la piel mediante una formulación adecuada. La molécula que debe administrarse generalmente está contenida en el compartimiento de electrodos de la misma carga.

La iontoforesis es un proceso simétrico; por lo tanto, también permite la extracción de analitos de la piel, que es la base para la monitorización iontoforética de fármacos. Aunque el Biographer GlucoWatch1 (Cygnus, Inc., Redwood City, CA) descrito en la siguiente sección ilustra este concepto, esta revisión se centrará esencialmente en la administración de fármacos iontoforéticos. Durante la iontoforesis, el movimiento de una molécula a través de la piel se puede atribuir a tres componentes: difusión pasiva (mejorada), electromigración y flujo de disolvente convección, también llamado electroósmosis. Cada fenómeno es independiente. Por lo tanto, el flujo total de una molécula durante la iontoforesis generalmente se describe por la suma de los flujos debidos a estos tres procesos (teoría de Nernst-Planck): (58)


$$J_{TOT} + J_P + J_{EM} + J_{EO}$$

Donde J_{TOT} es el flujo total, J_P es el flujo pasivo, J_{EM} y J_{EO} son los flujos resultantes de electromigración y electroósmosis, respectivamente. El papel de la difusión pasiva en el suministro iontoforético suele ser menor en comparación con los otros dos mecanismos, especialmente en el caso de las moléculas cargadas y polares. La administración transdérmica pasiva se ha descrito extensamente en otra parte. (52, 59,66)

6. ELECTROMIGRACIÓN

Cuando se aplica una diferencia de potencial a través de una membrana, como la piel, los iones disueltos migran según su carga: Los cationes se conducen del ánodo al cátodo, mientras que los aniones se mueven en la dirección opuesta. Este proceso electromigración puede ser descrito por la ley de Faraday: (51, 52, 67,70)

$$J_{EM,D} = (It_D)/(AFz_D)$$

Donde $J_{EM, D}$, t_D , z_D representan, respectivamente, el flujo de electromigración, el número de transporte y la valencia del fármaco (D); "I" es la corriente aplicada; F es la constante de Faraday; y A es el área de contacto.

La inferencia de esta ecuación es que la aplicación de una corriente constante se puede usar para controlar la velocidad de administración del fármaco, y se fijan los otros términos en la expresión (t_D , z_D , A, F). Un cambio en I se traduce directamente en un cambio en $J_{EM, D}$. Por otro lado, si se aplica un voltaje constante (V), el flujo de corriente a través de la piel viene dado por la ley de Ohm:

$$I = V/R$$

Donde R es la resistencia de la piel. Como se sabe que R disminuye al aplicar un campo eléctrico a través de la piel, se deduce que debo aumentar para mantener esta proporcionalidad. Esto da como resultado un aumento correspondiente en $J_{EM, D}$, pero ahora de forma incontrolada y sujeta a la variabilidad entre las pieles (y, por lo tanto, pierde la principal ventaja de la iontoforesis).

El número de transporte es un parámetro que describe la fracción de la carga total llevado por cada especie: (51,70,71)

$$t_D = (c_D z_D u_D) / \sum (c_i z_i u_i)$$

Donde c_D , z_D y u_D representan la concentración, la valencia y la movilidad del fármaco, respectivamente. La suma de los números de transporte de todos los iones (cationes y aniones) presentes en el sistema es igual a la unidad. Esta ecuación es una herramienta predictiva útil para estimar la eficiencia del transporte de una especie dada, pero supone que el CD y el UD dentro de la matriz de la piel son equivalentes a los de la formulación acuosa. (70)

Según la Ecuación, los iones altamente móviles como Na^+ o Cl^- , que a menudo están presentes en una alta concentración en el compartimento anódico y son ubicuos en vivo, transportarán una gran fracción de la corriente, compitiendo así fuertemente con menos iones móviles (tales como péptidos de mayor peso molecular MW disminuyendo así su administración. Teóricamente, una alternativa para aumentar la eficiencia de entrega de tales fármacos de alto MW es aumentar su concentración en el donante. (51)

6.2. ELECTROOSMOSIS

Rein fue uno de los primeros en informar sobre la presencia de electroósmosis durante la iontoforesis transdérmica, (72) y posteriormente se demostró que este fenómeno era responsable del transporte anódico de agua, así como de los solutos no cargados e iónicos a través de la piel. (73,75)

Este proceso altamente complejo, a menudo interpretado usando termodinámica de desequilibrio, (76,79) se puede conceptualizar de la siguiente manera. A pH fisiológico, la piel (que tiene un punto isoeléctrico de aproximadamente 4 a 4,5) (80) posee una carga neta negativa. Por lo tanto, actúa como una membrana de intercambio iónico, que es perm-selectiva a los cationes. Como consecuencia, bajo la influencia de un campo eléctrico, se genera un flujo de disolvente convectivo en la dirección del ánodo al

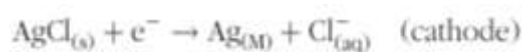
cátodo. Este flujo electroosmótico contribuye a la permeación de los cationes, pero se opone al movimiento de los aniones. Además, las moléculas neutras (con un MW razonable, como los azúcares) también se pueden transportar del ánodo al cuerpo y del cuerpo al cátodo. La observación de que las moléculas no cargadas también podrían ser administradas por iontoforesis ha ampliado naturalmente su ámbito de aplicación. (76, 79, 81,84) En general, se acepta que la contribución relativa de la electroósmosis a la permeación de cationes se vuelve más importante con el aumento de MW. Es decir, mientras que las moléculas pequeñas se administrarán principalmente por electromigración (por ejemplo, para lidocaína, el 90% de su flujo de una solución 10 mM en solución salina tamponada HEPES se debe a la electromigración) (85), los cationes más grandes, con movilidad inferior, son transportados principalmente por electroósmosis.

6.3 CONSIDERACIONES PRÁCTICAS

ELECCIÓN DEL ELECTRODO

La iontoforesis a menudo se ha realizado con electrodos inertes, como el platino. Sin embargo, tales electrodos provocan la electrólisis del agua, generando iones de hidróxido en el cátodo y protones en el ánodo.(86) Esto es indeseable porque induce cambios de pH que puede impactar en la eficiencia de entrega al afectar la estabilidad del fármaco, cambiar el estado de ionización de la molécula que se va a administrar e incluso revertir el flujo electroosmótico.(51) Además de reducir la eficiencia de entrega, los protones generados en el ánodo (e iones de hidróxido liberados en el cátodo) también pueden causar quemaduras químicas. Por lo tanto, los electrodos de elección son los electrodos de plata-cloruro de plata (Ag-AgCl), que son reversibles a bajo potencial, químicamente estables y que impiden los cambios de pH.

Las reacciones que ocurren en cada electrodo son: (86)



La corriente electrónica generada por la batería se convierte en un flujo de iones en el interfaz electrodo-solución. La fracción de esta corriente iónica portada por la molécula de fármaco estará determinada por su movilidad y concentración con respecto a las de los otros portadores de carga en el sistema, que no siempre pueden excluirse del sistema. Por ejemplo, los electrodos de Ag-AgCl requieren iones cloruro para la electroquímica anódica. (87)

La fuente más conveniente de cloruro es la sal hidrócloruro del fármaco; sin embargo, cuando esto no está disponible en los niveles requeridos, se debe proporcionar una fuente externa de iones cloruro en el ánodo. Esto generalmente se suministra en forma de cloruro de sodio (NaCl) a la formulación. Como se discutió anteriormente, los iones de sodio compiten de manera muy efectiva con otros cationes, incluida el fármaco a administrar, y su presencia en la formulación puede reducir significativamente la entrega. Las estrategias para reducir esta competencia pueden implicar la separación física (pero no eléctrica) del compartimento de la droga y el electrodo, como la basada en el conocido concepto de "puente de sal" en electroquímica. Con respecto al diseño del parche, este puede desplegarse en forma de una membrana de carga o selectiva de tamaño que separa la formulación del fármaco del compartimento del electrodo.

6.4 CORRIENTE

Según la ley de Faraday, el transporte de drogas iontoforético a través de la piel depende de la corriente total suministrada. Por lo tanto, en principio, la entrega se puede mejorar aumentando la magnitud de la corriente aplicada. Aunque la aplicación de corrientes más altas normalmente da como resultado un aumento proporcional en la electromigración, se ha informado sobre la limitación de las densidades de corriente por encima de las cuales no hay un aumento adicional del transporte en algunos estudios.

En términos de cumplimiento del paciente y tolerabilidad de la corriente, el límite superior para la densidad de corriente aplicada en vivo se considera de aproximadamente 0.5 mA / cm². Aunque las sensaciones de hormigueo y picor, así como el eritema (que se resuelve sin secuelas) son efectos secundarios frecuentes y bien tolerados, las densidades de corriente más altas pueden provocar dolor y malestar. (88)

6.5 MEDICINA FÍSICA

Iontoforesis tiene un lugar bien establecido en la terapia física. Permite la entrega de drogas iónicas para efectos locales, mientras se minimizan sus niveles sistémicos. Sin embargo, muchas de las primeras aplicaciones fueron empíricas y se implementaron sin una comprensión detallada de los procesos y, a veces, los problemas de seguridad involucrada. (89)

La mala elección de los electrodos o el uso de una corriente demasiado alta significan que el tratamiento iontoforético a veces va acompañado de quemaduras químicas de la piel debido a los cambios en el pH de la solución. (90) Los estudios clínicos informados en la literatura se refieren predominantemente a patologías musculoesqueléticas, como la fascitis plantar, (91) la artritis reumatoide de la rodilla (92) y otras enfermedades reumáticas. (93)

En 1995, Costello y Jeske informaron un resurgimiento en el uso de la iontoforesis, particularmente para el suministro de lidocaína y agentes antiinflamatorios, que siguen siendo las aplicaciones principales de la iontoforesis en medicina física. (90) Los corticosteroides, en particular el fosfato sódico dexametasona y el succinato sódico de metilprednisolona, se han utilizado ampliamente como agentes antiinflamatorios tópicos para el tratamiento de afecciones musculoesqueléticas como la tendinitis, donde se pueden combinar con lidocaína. Aunque estas aplicaciones se remontan a la década de 1960, los estudios que examinaron los niveles tisulares y la distribución de las moléculas iontoforetizadas siguieron mucho más tarde. La iontoforesis anódica de dexametasona en monos Rhesus dio como resultado concentraciones de tejido más altas en comparación con las obtenidas por administración sistémica, aunque los niveles fueron inferiores a los medidos después de la inyección local.

El fármaco fue capaz de alcanzar el músculo y algunas de las estructuras subyacentes, como el cartílago, en concentraciones que se consideraron clínicamente adecuadas.(94) En un estudio clínico aleatorizado, doble ciego, el tratamiento iontoforético con dexametasona condujo a una mejoría en el dolor agudo del tendón de Aquiles.(95) Del mismo modo, un estudio piloto en cinco pacientes con artritis reumatoide de la rodilla informó una mejoría significativa con la dexametasona iontoforética en comparación con el placebo.(92)

El ácido acético también ha encontrado un lugar en la fisioterapia, especialmente para el tratamiento de la tendinitis calcificante del hombro, aunque en ausencia de estudios clínicos de respaldo. (96,97) Un reciente ensayo controlado aleatorio doble ciego mostró que la remisión no fue mejor cuando la iontoforesis de ácido acético se acopló a la fisioterapia, que cuando los pacientes fueron tratados con fisioterapia sola. (98)



CAPITULO VII: EFECTOS FISIOLÓGICOS DE LA IONTOFORESIS

De la transferencia iónica depende del ion seleccionado para el tratamiento. La efectividad del ion específico dependerá: del número de iones transferidos, de la profundidad de penetración, de la combinación química de iones con otras moléculas en la piel y del paso de los iones a los capilares y por lo tanto al torrente circulatorio, donde tendrá un efecto sistémico.

Los iones a traviesa la piel penetrando a través de los orificios de las glándulas sudoríparas, sebáceas y folículos pilosos, que son áreas de impedancia disminuida. La penetración es generalmente, menor de 1 mm, la absorción más profunda se produce mediante la circulación capilar y el transporte transmembrana. Una vez traspasada la epidermis, los iones depositados se localizan en el lugar del electrodo activo, donde se almacenan como componentes solubles o insolubles y actuales localmente. La mayoría de los iones difunden a la dermis, para posteriormente penetrar en los capilares y llegar al torrente sanguíneo, donde se extienden al resto del organismo, en concentraciones generalmente muy pequeñas. De este modo, ciertas sustancias irritantes sobre la mucosa gástrica, como la hidrocortisona o los salicilatos, pueden introducirse localmente con pocos efectos adversos sobre la mucosa gástrica.

La mayoría de las sustancias utilizadas son elementos básicos, además de varios radicales de valor fisiológico. Al actuar localmente, se precisan concentraciones de iones muy bajas, para conseguir eficacia en su administración. Mediante iontoforesis, es difícil determinar la cantidad exacta de fármaco introducido. No obstante, el número de iones transferidos es directamente proporcional a la densidad de corriente, a la duración del paso de corriente y a la concentración de iones en la solución.

Así el número de iones transferidos es proporcional a la raíz cubita del producto de la densidad de corriente y la duración del paso de corriente o tiempo de aplicación. Por consiguiente, cuanto más tiempo se aplica una corriente, mayor es el número de iones transferidos. Por lo tanto, una intensidad de 10 mA durante 1 minuto transferirá la

misma cantidad de iones que 1 mA durante 10 minutos. En cuanto a la concentración de iones, diversos experimentos han demostrado que las concentraciones mayores del 1-2% no son más efectivas que las concentraciones menores. La densidad de corriente puede incrementarse aumentando la intensidad de la corriente o disminuyendo el tamaño del electrodo.

Ha de tenerse en cuenta que para las aplicaciones de iontoforesis, la piel normal no tolera densidades de corriente superiores a 1 mA/cm² y que, conforme aumenta la duración de la aplicación, la impedancia de la piel disminuye, lo que incrementa el riesgo de producción de quemaduras químicas por debajo de los electrodos. Es preciso tener en cuenta, además, que la impedancia de la piel incluso más baja en áreas donde este lacerada o con cicatrices, y en individuos de piel clara. Las reacciones electroquímicas bajo los electrodos pueden disminuirse reduciendo la densidad de corriente bajo el cátodo. Esto se consigue aumentando el tamaño de los electrodos o disminuyendo la amplitud de la corriente. (99)

7.1. VÍAS DE PENETRACIÓN

Cuando se establece un gradiente de potencial de corriente a través de piel intacta, los iones fluyen por los caminos de menor resistencia. Se han identificado varios trayectos porosos, como las glándulas sudoríparas o sebáceas, los folículos pilosos y las llamadas imperfecciones cutáneas (100). Los conductos de las glándulas sudoríparas son la vía principal de penetración. (101)

La piel tendría un sistema heterogéneo de poros de tres tipos: negativo, positivo y neutro, predominando los positivos grandes (102) y los poros no estructurales (103), que se forman probablemente en el estrato córneo por un movimiento de vaivén de las hélices de los polipéptidos. El flujo iontoforético es muy localizado y el camino depende de la estructura cutánea utilizada, según se ha comprobado recientemente con técnicas de LSCM (laser scanning confocal microscopy), electrodo sonda de Vibración, dispersión de rayos X y técnicas ATRFTIR] (103,104). La iontoforesis con cloruro de mercurio en la piel de cerdo es un medio para visualizar la vía de penetración en el estrato córneo y la ruta intercelular, al poner de manifestó los poros de los modelos

matemáticos. Se ha observado en la membrana externa de las mitocondrias, y en células epidérmicas, fibroblastos cutáneos y capilares, demostrando que hay una penetración y distribución sistémica. (105)

En general la penetración es de 1 mm. (106) El grosor de la piel influye en el tiempo necesario para alcanzar el equilibrio del flujo, que es inversamente proporcional al mismo. (107) Hay dos mecanismos distintos para facilitar la penetración de sustancias a través de la piel por medio de corriente eléctrica: la iontoforesis clásica y la electroporación.

Una corriente continua de bajo voltaje, de menos de 10 V, y a una intensidad típica de 0.5 mA/cm², que es la iontoforesis habitual en fisioterapia, introduce fármacos ionizados. Una corriente en forma de pulsos muy breves, del orden de unos cuantos microsegundos y un voltaje elevado, más de 100 V, permeabiliza la piel para el paso de macromoléculas hidrófilas, como los nuevos fármacos de la biotecnología por electroporación.

La electroporación se usa ya ampliamente en ingeniería genética y se está introduciendo en clínica humana, siendo motivo de una extensa investigación actual. (108)

El flujo circulatorio en la piel es importante para la penetración. En un experimento realizado en cerdos el flujo de lidocaína por iontoforesis disminuyó con la administración simultánea de epinefrina, vasoconstrictora, y aumentó con la del vasodilatador tolazolina. (109) Hay un preparado comercial para iontoforesis con lidocaína y epinefrina precisamente para prolongar el efecto a semejanza de las infiltraciones de anestesia local con esta mezcla. (110)

También es importante la circulación subcutánea, de la que depende la permanencia local de la sustancia. Una vez que han penetrado en la piel, los iones se combinan con los iones y los radicales libres existentes en la sangre, para formar nuevos compuestos.

Algunos iones, como los metales pesados (hierro, cobre, plata y zinc), forman precipitados insolubles al atravesar la piel e inhiben la ulterior penetración. (111)

7.2. FUERZAS DE PENETRACIÓN

La iontoforesis aumenta la penetración de solubles por tres mecanismos: electrorrepulsión, electroósmosis y cambios en la permeabilidad producidos eléctricamente. (112)

Cuando se establece un gradiente de potencial eléctrico a través de un tejido, se produce la repulsión electrostática de los iones cargados eléctricamente por el polo del mismo signo. (113) Un compuesto neutro, como un péptido, no sufre electrorrepulsión pero se mueve por el efecto electroosmótico del flujo convectivo del solvente durante la iontoforesis. Hay un claro aumento de absorción en dirección ánodo a cátodo, que se explica porque la corriente se transporta preferentemente por cationes, como se ha visto en experimentos con manitol. (114)

Aunque la repulsión electrostática es la fuerza principal para la penetración transdérmica por iontoforesis, otros fenómenos, como la electroósmosis, la conducción iónica y la interacción entre disolventes y solubles, son también muy importantes. (115)

El pH de la piel está entre 3 y 4, lo que significa que es una membrana cargada negativamente por la preponderancia de ácido carboxílico y residuos de aminoácidos cargados negativamente. Actúa como una membrana selectivamente permeable, ofreciendo menos resistencia al paso de elementos positivos de moléculas con carga negativa.

La cantidad de iones transferidos por iontoforesis depende de la intensidad o densidad de la corriente en el electrodo activo, de la duración del paso de la misma y de la concentración de iones en la solución. (116)

CAPITULO XIII: DOSIFICACIÓN IONTOFORÉTICA

8. DOSIS

La dosis es la cantidad de corriente eficaz durante el tratamiento. Se suele expresar en mA/minuto. Es el producto de la intensidad de la corriente en mA por la duración del tratamiento en minutos. Por ejemplo, una sesión con 4 mA durante 5 minutos es la misma dosis que una de 2 mA durante 10 minutos. La dosis tiene la ventaja de que se puede ajustar a la tolerancia del paciente, por ejemplo, con una intensidad menor pero aumentando el tiempo. Habitualmente la dosis es de 40-80 mA/minuto aunque en aplicaciones de dexametasona y lidocaína se ha llegado hasta 100 mA/minuto (106). Para la mayoría de las aplicaciones se cree que una corriente de 4 mA durante 10 minutos, dosis de 40 mA/minuto, es más que suficiente (90). Algunos aparatos actuales calculan automáticamente la dosis teniendo en cuenta las variaciones de amperaje durante el tratamiento.

8. 1. INTENSIDAD DE LA CORRIENTE

Las intensidades habituales son de 3 a 5 mA (106, 117, 118, 119). La máxima recomendada está en relación con el tamaño del electrodo activo, que determina la densidad de corriente. En general, se halla entre 0.1 y 0.5 mA/cm² (116, 120,121) según la sensación del paciente, que no debe ser desagradable o dolorosa. Equivale a unos 5-10 mA para electrodos de 50-100 cmz.

Tanto la instauración de la corriente como su retirada al final de la sesión deben ser progresivas. Para evitar al paciente sacudidas desagradables, muchos aparatos llevan un dispositivo de seguridad que obliga a poner la dosis a cero antes de empezar el tratamiento; algunos además tienen la subida y bajada progresiva, programada y automática.

Los electrodos pueden tener de 6 a 30 cm² y ser iguales, o el negativo algo más pequeño para compensar la diferencia de efecto mencionada anteriormente.

En este caso los mA/cm² se calculan por el negativo. Intensidades muy elevadas tienden a disminuir la penetración efectiva en los tejidos y, paradójicamente, tienen menor poder de transferencia (119). A medida que avanza la sesión, disminuye la impedancia de la piel al humedecerse ésta y por vasodilatación (116), aumentando el paso de corriente si es un aparato de voltaje constante, lo que hace necesario reponer el valor inicial para evitar el peligro de lesiones (122). Algunos aparatos llevan un dispositivo de seguridad que corta la corriente si se produce un paso excesivo por una disminución anormal de la resistencia cutánea.

8.2.1 DENSIDAD DE CORRIENTE

Es la cantidad de corriente que pasa por el electrodo. Depende de la intensidad de la corriente y del área del electrodo. Con una misma intensidad, la densidad de corriente será mayor en un electrodo pequeño que en uno grande. Una forma de intensificar la acción e un tratamiento en un punto determinado es disponer de dos electrodos de distinto tamaño. El pequeño, llamado activo, se sitúa en el punto de tratamiento. El grande, llamado indiferente o dispersivo, en un punto más o menos alejado.

En un electrodo la densidad de corriente no es uniforme. Es mayor en los bordes y especialmente en los vértices (por eso se suelen redondear las puntas). En los electrodos de placa de silicona dopada, la distribución de la densidad es más irregular que en los desechables. Si dos electrodos están muy próximos, aumenta la densidad en los bordes adyacentes. Nunca deben estar a menos de la medida de su borde más largo. La distribución irregular a través del gel o la esponja de la presión por las bandas de sujeción aumenta la densidad en los puntos con poco grosor de los mismos. (Anexo10) Una densidad excesiva puede causar lesiones en la piel.

8.3. CONCENTRACIÓN DE LA SOLUCIÓN

Suele ser débil, pero varía según los autores para una misma sustancia. Concentraciones de más del 1-3 % no suelen ser más efectivas, y las concentraciones elevadas pueden aumentar la atracción entre los iones más próximos y ofrecer mayor resistencia a la forésis (121, 123, 124).

8.4. CORRIENTE UTILIZADA

La corriente continua o galvánica es la indicada y la usada tradicionalmente para producir la migración iónica. Hay generadores específicos en el mercado, pero sirve cualquier aparato de electroterapia con la modalidad de corriente galvánica. La mayoría son de corriente constante, con ajuste automático de la intensidad a los cambios de resistencia cutánea, y son más seguros y recomendables que los de voltaje constante (116,122). La polaridad de los electrodos tiene que estar bien indicada. Normalmente el negativo tiene cable negro y el positivo rojo, pero si hay un inversor de polaridad puede haber errores por cambios en tratamientos anteriores.

La corriente continua puede despolarizar la piel, lo que produce merma de la eficacia de penetración e irritación cutánea (125); por eso, muchos autores consideran que los pulsos monofásicos, con los que la piel se repolariza durante las pausas, son mejores (126, 127, 128, 129, 130). Otros, sin embargo, no encuentran que los pulsos sean más efectivos (131,132). La discrepancia viene dada por las diferencias en los parámetros de los pulsos: forma, frecuencia, cociente entre tiempo de activación y pausas y duración del tratamiento (130,133). Las corrientes de alto voltaje, pese a tener pulsos monofásicos polarizados, no sirven al ser éstos demasiado cortos (116). Las sustancias macromoleculares, como la insulina, penetran mejor con corriente galvánica interrumpida en pulsos (134).

Una variante ecléctica es la de superponer, a una corriente galvánica de base pulsos de baja frecuencia de 2 a 100 Hz para sumar los efectos analgésicos excitomotores tróficos (135), aunque no se especifica la duración de los pulsos.

Una corriente pulsada unidireccional de frecuencia media, voltaje constante y ciclo de trabajo del 95 %, tiene mayor tolerancia cutánea y efectividad que la galvánica (136).

Una corriente alterna de muy baja frecuencia es útil para iontoforesis y produce menos irritación en la piel (132,137,138) ya que tiene fases largas, pero la corrientes de frecuencia media habituales, de 4-6 kHz, no sirven (116).

CAPITULO IX: APLICACIÓN IONTOFORÉTICA

9. PREPARACIÓN DE LA PIEL

Hay que limpiarla con agua o alcohol antes del tratamiento para elimina restos de cremas cosméticas o grasa, Algunos opinan que el alcohol reseca la piel y aumenta su resistencia, pero el propio paso de la corriente y la solución medicamentosa la humedecen rápidamente.

Las zonas con mucho vello tienen que ser rasuradas con antelación, ya que se hace antes de la primera sesión se corre el riesgo de producir erosiones que supondrían una contraindicación para la iontoforesis.

Son preferibles las zonas de piel fina, porque la muy gruesa o hiperqueratósica requiere mayores intensidades. Antes de la primera sesión es preceptivo comprobar si la sensibilidad es normal.

9.1. ELECTRODOS

La forma y tamaño cambia la densidad de corriente (139). Los pequeños sirven para un tratamiento muy localizado y los grandes para zonas más extensas.

El activo siempre tiene que ser igual o menor que el indiferente. Como el electrodo negativo produce más reacción cutánea que el positivo, se recomienda que el electrodo negativo sea más grande, incluso el doble del positivo, para reducir su densidad de corriente. (116) Con electrodos muy próximos aumenta la densidad de corriente local pero disminuye la profundidad de penetración. Con mayor separación, la densidad de corriente local disminuye, pero aumenta la profundidad de actuación.

La separación entre los electrodos tiene que ser por lo menos equivalente a la medida de su diámetro, diagonal o lado mayor (140) para que no se produzca hiperdensidad en los bordes próximos. Sirven los electrodos habituales, pero los hay especiales para iontoforesis

9.2. POLARIDAD

El fármaco se sitúa en el electrodo del mismo signo que su ion activo, ya que así será repelido y penetrará.

Es imprescindible conocer el signo del ion, lo que es fácil en las sales pero a veces difícil en los preparados comerciales de medicamentos. En el caso de las sales, la fracción inicial en el nombre español de la sustancia es la negativa y la última la positiva: por ejemplo, en el cloruro sódico (ClNa) el cloro es negativo y el sodio positivo; en el salicilato sódico, el salicilato es negativo y el sodio positivo. En la nomenclatura inglesa es al revés, la primera fracción es la positiva y la segunda la negativa (cloruro de sodio, salicilato de sodio). En productos más complejos conviene consultar al fabricante la capacidad de ionización y cuál es la carga del principio activo.

Un motivo de confusión es el empleo de la terminología clásica en vez de hablar simplemente de polo e ion positivo o negativo. Como ya sabemos, el polo negativo se llama cátodo y el positivo ánodo, denominación que corresponde al antiguo concepto de que la corriente va de positivo a negativo. La confusión surge con los iones que se denominan según el polo hacia el que migran en electrólisis, no por el signo de su carga eléctrica; así, el sodio con carga positiva, Na no se denomina anión por su carga, sino catión, ya que migra hacia el cátodo.

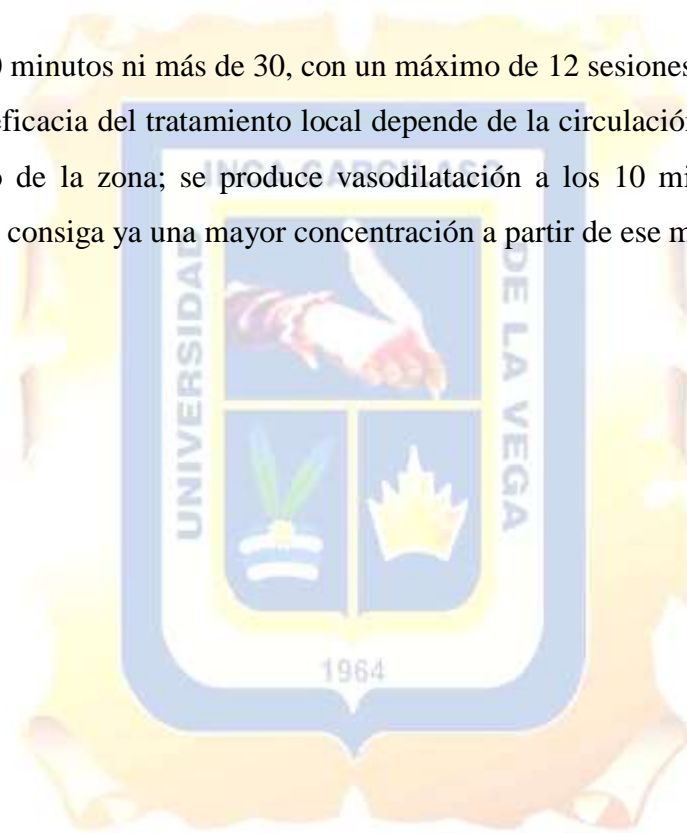
Las confusiones y errores en el signo de los fármacos son relativamente frecuentes. El caso más típico es el de la mezcla de dexametasona y lidocaína como antiinflamatorio y analgésico, que durante años se ha aplicado en el polo positivo en la creencia errónea de que ambos fármacos tenían la carga positiva. En los años noventa se comprobó que la dexametasona tiene carga negativa, por lo que debería aplicarse en el polo negativo; pero el error no sólo se mantiene en las publicaciones anteriores que aún están en venta, sino también en muchas posteriores, poco actualizadas, en las que se sigue recomendando el polo positivo. Es posible que en el electrodo positivo penetre algo del corticoide por la atracción electrostática de la lidocaína, que empuja el ion contrario hacia los tejidos, aunque por este mecanismo la penetración es diez veces inferior. (141) No es aconsejable aplicar a la vez dos o más medicamentos del mismo signo en el mismo electrodo, ya que se produce una concentración elevada de iones y por atracción

interiónica disminuye la transferencia (124, 142), pero se pueden dar a la vez dos iones de polaridad diferente, uno en cada electrodo, o un anfótero en los dos electrodos. (135)

En el caso mencionado de la dexametasona y la lidocaína, asociación que se ha demostrado muy útil, se puede aplicar la mezcla en el electrodo situado en la zona a tratar. Durante 10 minutos se conecta como positivo, y durante 20 minutos se invierte a negativo para que penetre la dexametasona (143).

9.3. TIEMPO DE APLICACIÓN

No menos de 20 minutos ni más de 30, con un máximo de 12 sesiones en la misma zona (123, 136). La eficacia del tratamiento local depende de la circulación que va drenando el medicamento de la zona; se produce vasodilatación a los 10 minutos, por lo que puede que no se consiga ya una mayor concentración a partir de ese momento (90).



CAPITULO X: MEDICAMENTOS PARA EL USO DE IONTOFORESIS

Hay listas de sales o fármacos que se pueden aplicar por iontoforesis, algunos ya inexistentes en las farmacias, abandonados por sus efectos secundarios, o que posiblemente nunca se utilizan en la práctica.

Como la iontoforesis es simplemente un medio de administración, la prescripción del medicamento no tiene que ser distinta de la de otras vías, y debe realizarse sobre la base de sus efectos. Detallamos algunos productos que se han mencionado en las publicaciones de los últimos años, teniendo en cuenta que se pueden utilizar muchos más y que los eficaces en infiltración local o cremas tópicas casi siempre se pueden introducir por iontoforesis.

Lidocaína: En aplicaciones repetidas la lidocaína, en parches o iontoforesis, mejora la alodinia en el dolor crónico y la neuralgia posherpética (144, 145) con escasos efectos secundarios. Se obtiene una analgesia local que alcanza su máximo a los 7 días y dura hasta 8 semanas.

Lidocaína y epinefrina: La asociación, que prolonga el efecto de la lidocaína ha dado buenos resultados como preparación para cateterismos o punciones, y también en el dolor crónico y neuralgia posherpética.

Las concentraciones habituales son las siguientes: clorhidrato de lidocaína al 2 % y epinefrina 12100 (146) en aplicaciones de 44 mA durante 10 minutos. En caso de molestias, hay que dar 2 mA durante 20 minutos. No hay diferencia entre adultos y niños. Produce una anestesia inmediata hasta 10 mm de profundidad, que dura más de una hora, y es útil en cateterismos, inyecciones, etc. Los efectos secundarios (urticaria, edema, eritema, palidez) son mínimos y se resuelven antes de 48 horas. La acción es puramente local y no hay niveles detectables de los fármacos en plasma. Esta mezcla, de la que ya hay preparados comerciales, se ha empleado en aplicaciones repetidas en el dolor neuropático y en la neuralgia posherpética (146, 147).

Dexametasona: Un estudio prospectivo mostró la eficacia del fosfato sódico de dexametasona en la tendinitis calcificante del hombro (146). Un estudio del síndrome del túnel carpiano en fase inicial encontró que la dexametasona por iontoforesis tiene la misma eficacia que por infiltración (148), y carece del peligro de lesión del nervio o de falta de absorción de los cristales de liberación retardada.

Dexametasona y lidocaína: La asociación de ambos fármacos tiene muchas ventajas. Se prepara con 1 ml de dexametasona al 4 % y 2 ml de lidocaína al 4 %. Al principio se recomendaba aplicarla en el electrodo positivo (117,118) pero se vio que la dexametasona tiene carga negativa y la lidocaína positiva, y que la penetración del corticoide tenía que ser mínima o nula. Actualmente se recomienda aplicar la mezcla durante 10 minutos con el electrodo como positivo e invertir la polaridad a negativo durante 20 minutos para la penetración de la dexametasona. (143)

En el síndrome miofascial de la cintura escapular la mejoría y el aumento de amplitud articular son superiores a los que se producen con ultrasonido y relajantes musculares. (118)

En la tendinitis de hombro la analgesia y el aumento de amplitud articular son similares a los de la infiltración con los mismos fármacos (117). En dolores musculares, un estudio doble ciego mostró que la asociación de dexametasona y lidocaína es mejor que la lidocaína sola o el placebo (149).

Se ha ensayado la iontoforesis con vincristina en la neuralgia posherpética, con mejoría frente al placebo, pero hay pocos casos y la irritación y quemaduras en la piel son frecuentes. (150)

Ácido acético: El ion acetato, contenido en el ácido acético, tiene carga negativa y por iontoforesis reacciona con los depósitos de calcio sustituyendo el radical carbonato por acetato de calcio, más soluble y fácilmente reabsorbible (151,152,153), Se aplica una solución hídrica de ácido acético al 5 %, exenta de iones competitivos (el vinagre no es adecuado) en el polo negativo, con un electrodo menor que el positivo, que se sitúa en la proximidad, con una densidad de corriente de 0.2-0.3 mA/cm². Las sesiones diarias son de 20 minutos a un ritmo de 5 por semana, durante seis semanas. (136) También se

ha recomendado una solución menos concentrada, al 2 %, con mayor intensidad, de 3-4 mA, y en sesiones de 10-20 minutos (151,154)

La iontoforesis de ácido acético ha disminuido el tamaño de los depósitos cálcicos y el dolor en la tendinitis calcificante (136, 151, 152,153, 154). Sin embargo en un trabajo publicado en 1997 sus autores no observaron ningún efecto en la tendinitis de hombro (155) y creen que la disminución y reabsorción de los depósitos de calcio se debe a evolución natural; de todos modos, parece que aplicaron el fármaco en el ánodo.

Se ha publicado una significativa disminución del tamaño de la miositis osificante del cuádriceps con iontoforesis con ácido acético (153) y una analgesia prolongada en el dolor de la fascitis plantar. (156)

Salicilato sódico: Al 1-3 % en el polo negativo se ha aplicado en procesos inflamatorios y reumáticos. Como puede haber reacciones alérgicas, conviene preguntar al paciente si es alérgico a la Aspirina.

Ácido acetilsalicílico: La Aspirina en cloroformo se ha aplicado a pacientes con dolor neuropático, obteniéndose analgesia a los 20 minutos, con un efecto máximo a los 30 y una duración de hasta 4 horas; es un método barato y fácil de tratamiento (157). Para disolver la Aspirina en éter o cloroformo se tritura una tableta y se hace una suspensión en 15 mg de cloroformo. Se aplica con un algodón sobre la piel dos veces al día, y al evaporar se deja una capa de Aspirina que va penetrando (158).

La eficacia en la neuralgia posherpética se ha comprobado en estudios doble ciego (159,160) y en casos en que la indometacina y el diclofenato no fueron superiores al placebo (161). No hemos encontrado publicaciones de aplicación de ácido acetilsalicílico por iontoforesis, pero seguramente sería posible, como ocurre con el salicilato sódico, y eficaz.

Aine: Se utilizan los preparados comerciales en gel. En la periartritis escapulo humeral hay mejoría, superior a la que se produce con el placebo o la simple galvanización, al cabo de dos semanas de sesiones diarias (162). Creemos que probablemente es mejor aplicar los AINE por sonoforesis, con mayor profundidad de acción, menos tiempo y con el efecto terapéutico adicional del ultrasonido.

Capsaicina: No hemos encontrado referencias sobre su aplicación por iontoforesis, aunque sí se han aplicado otros rubefacientes. Si la capsaicina tuviera sólo un efecto rubefaciente o irritante cutáneo local, muy evidente en los parches y cremas, sería ilógico potenciarlo con la iontoforesis, pero actualmente se supone que la capsaicina disminuye la concentración de péptidos, como la sustancia P, en las neuronas aferentes primarias.

Estas sustancias pueden activar los sistemas nociceptivos en el asta dorsal medular y su descenso disminuye la transmisión de información de estímulos dolorosos o reduce las aferencias periféricas que llegan a las neuronas centrales sensibilizadas.(163) Con estos efectos, no puramente de vasodilatación o irritación local una mayor penetración por iontoforesis probablemente sería beneficiosa, pero habría que tener cuidado con la reacción cutánea y evitar el contacto accidental del terapeuta o el paciente con el fármaco en los dedos o en los ojos. Sería necesario llevar guantes y tapar con un apósito la zona tratada.

Los preparados comerciales la concentran al 0.025 % y 0.075 %. Usada tópicamente como rubefaciente tiene una acción analgésica directa que se puede prolongar por la aplicación repetida. (164) Por ello, se ha indicado en varias modalidades de dolor, especialmente en el neuropático y crónico. Muchos metanaálisis y ensayos controlados han visto beneficio en la neuropatía diabética dolorosa (165) artrosis, (166,167) neuralgia posherpética (168), dolor posmastectomía (169) y neuralgia de trigémino. (170)

CAPITULO XI: EVIDENCIA BASADA EN EL USO DE IONTOFORESIS

1.1 SEGUIMIENTO DE MANO

Gökoglu F, Fındıkoglu G, Yorgancıoglu ZR, Okumus, M, Ceceli E, Kocaoglu S (2005) (1). Este estudio tiene como objetivo comparar la eficacia corticosteroide local inyección con iontoforesis de corticosteroides en el tratamiento del síndrome del túnel carpiano.

Este estudio fue un ensayo clínico prospectivo, aleatorizado con un periodo de 2 y 8 semanas, los pacientes fueron evaluados mediante el uso de variables clínicas, una escala de estado funcional, una escala de gravedad de los síntomas y una escala análoga visual. Por lo tanto se evaluaron a 48 pacientes pero se distribuyó en el grupo 1 recibió 40 mg de acetato de metilprednisolona inyectado localmente en el túnel carpiano, y el grupo 2 recibió iontoforesis de fosfato sódico de dexametasona. Las variables clínicas y las escalas se evaluaron a intervalos regulares: al comienzo y al final de la terapia en la segunda y octava semana.

El resultado se basó en los 48 pacientes hubo una diferencia estadísticamente significativa entre los valores de los dos grupos. Se encontró una diferencia significativa en la media de la escala de gravedad de los síntomas, la escala de estado funcional y las puntuaciones de la escala analógica visual en la segunda semana y la octava semana en el grupo de inyección en comparación con la iontoforesis. Según estudio comparativo para la incorporación de corticosteroides locales e iontoforesis de dexametasona fosfato sódico en el síndrome del túnel carpiano reveló el éxito de la iontoforesis de fosfato de dexametasona sódico y la inyección de corticosteroides, pero en un plazo mayor a la 2da y 8va semana con inyección de corticosteroide.

Eda Gurcay, Ece Unlu, Ahmet Gurhan Gurcay, Reyhan Tuncay, Aytul Cakci (2012) (1), se basa en describir la fonoforesis y la iontoforesis de los corticosteroides junto con el uso de la férula de muñeca en el tratamiento del síndrome del túnel carpiano (STC)

en comparación con el uso de la férula de muñeca solo, 52 sujetos CTS se analizaron en base a criterios clínicos y electrofisiológicos.

Se realizó un ensayo controlado aleatorizado prospectivo para evaluar la gravedad de los síntomas, las habilidades motoras y la función de las manos según la Escala de gravedad de síntomas de Boston (BSSS), la fuerza de agarre y la prueba de clavijas de nueve agujeros), respectivamente, en la visita inicial y en el 3er mes después del tratamiento. Los pacientes se sometieron a intervenciones conservadoras al azar de la siguiente manera: (1) 3 semanas de fonoforesis con betametasona junto con uso de férula de muñeca (grupo I, n: 18) o (2) 3 semanas de iontoforesis con betametasona junto con uso de férula de muñeca (grupo II, n: 16) o (3) uso de férula de muñeca solo (control, grupo III, n: 18). Los grupos I, II y III mostraron una mejora significativa y adicional en BSSS en las evaluaciones del tercer mes en comparación con el valor inicial pero no se observaron cambios significativos en la fuerza de agarre o pruebas de clavija. Hubo una diferencia estadísticamente significativa entre la fonoforesis y los grupos de control después del tratamiento solo con respecto al BSSS, a favor de la fonoforesis.

En este estudio, la fonoforesis y la iontoforesis junto con el uso de la férula de muñeca se compararon con los resultados obtenidos con el uso de la férula de muñeca solo en el tratamiento. La gravedad de los síntomas mejoró en todos los grupos después del tratamiento, pero no se determinó superioridad entre los grupos de tratamiento con respecto a las habilidades motrices y la destreza manual.

Kilic G, Kilic E , Akgul O , Ozgocmen S (2014) (1) La dactilitis, también llamada "dedo tipo salchicha", es una hinchazón difusa y dolorosa de los dedos de las manos y los pies. La dactilitis es una manifestación clínica altamente específica para la espondiloartropatía ya que se ha incluido en los criterios sugeridos por Amor y Evaluación en Spondyloarthritis International Society para SpA axial o como criterio de entrada para SpA o SpA periférica en general. Se observó dactilitis en 12-15% de las personas con SpA. El tratamiento eficaz para la dactilitis es importante porque un dedo hinchado puede ser muy doloroso y el área inflamada puede sufrir una fusión ósea o anquilosis, lo que da como resultado la pérdida de la función.

Tradicionalmente, el tratamiento de la dactilitis generalmente comienza con medicamentos antiinflamatorios no esteroideos y con inyecciones locales de corticosteroides. Se pueden usar fármacos antirreumáticos modificadores de las enfermedades convencionales y agentes de bloqueo del factor a de necrosis antitumoral, tales como infliximab. La dactilitis asociada con SpA responde mínimamente a la terapia con AINE. Debe tenerse en cuenta que la dactilitis puede volverse crónica, de modo que ya no es dolorosa o roja, sino que permanece como un dedo inflamado crónicamente que puede no responder a la intervención terapéutica.

Presentamos aquí nuestra experiencia en un paciente con dactilitis grave y dolorosa relacionada con artritis reactiva que se manejó bien con iontoforesis con glucocorticoides. El hecho de que el dolor del paciente era grave y la dactilitis no respondía a los tratamientos convencionales y también había un edema extenso del dígito completo y de la sinovitis activa de la articulación PIP; se planificó la terapia con iontoforesis. La iontoforesis con acetónido de triamcinolona al 4% se realizó utilizando una corriente constante con solución salina en el segundo dedo derecho a 15 minutos al día durante 2 semanas.

La ecografía Doppler con control de potencia mostró una disminución del edema de partes blandas y la ausencia de señales de flujo anormales dentro de la articulación PIP. Después de 2 meses de tratamiento, el paciente ya no se quejaba de dolor en el dedo índice y no había hinchazón notable. Las ventajas de la iontoforesis son que es no invasiva, estéril, tiene un proceso de administración indoloro, absorción uniforme y ausencia de efectos secundarios sistémicos, como molestias gastrointestinales. Un posible efecto secundario es la irritación de la piel.

2.1 EN EL SEGUIMIENTO DE CODO

Yarrobino TE 1 , Kalbfleisch JH , Ferslew KE , PC Panus (2006) (2) El objetivo de esta investigación fue examinar el uso clínico de la analgesia mediada por iontoforesis con lidocaína en en pacientes con epicondilalgia humeral lateral. Los datos farmacocinéticos de la iontoforesis experimental de estos fármacos concluyeron que la disminución en el dolor y la función mejorada eran el resultado de la iontoforesis del

fosfato de dexametasona. La lidocaína es un anestésico local con propiedades analgésicas, se usa clínicamente para disminuir la sensación tisular local en el sitio de tratamiento sin la pérdida de la conciencia y como un medicamento antiarrítmico en la disfunción cardíaca. El mecanismo de acción propuesto en ambas aplicaciones clínicas es la inhibición de los canales de sodio. Los signos de toxicidad pueden aparecer cuando las concentraciones plasmáticas sistémicas superan los 8 mg / l.

En solución, el clorhidrato de lidocaína se disociará en lidocaína cargada positivamente y cloruro cargado negativamente. La aplicación de lidocaína pasiva de larga duración también proporciona analgesia localizada y fue clínicamente eficaz para mejorar la función en diversas fisiopatologías neuropáticas y musculoesqueléticas.

El valor potencial de la lidocaína de aplicación pasiva de larga duración para proporcionar analgesia para la fisiopatología musculoesquelética y neuropática ha llevado a la aplicación clínica de (LI) para afecciones similares. El propósito de este artículo es presentar los resultados de cinco pacientes con epicondialgia lateral cuyo tratamiento incluyó analgesia (LI) como parte de un algoritmo de tratamiento más amplio, y discutir el uso clínico basado en la evidencia de LI en el tratamiento de disfunciones musculo esqueléticas y neuropáticas.

El método de investigación fue un diseño de serie de casos de cinco sujetos, de 52 años con epicondialgia de 12-393 días de duración. En cada sesión de tratamiento, los pacientes recibieron crioterapia, masaje cruzado con fibras y estiramiento pasivo. Entre las sesiones, la analgesia fue proporcionada por iontoforesis (LI) de lidocaína de larga duración y baja corriente de 80 mA-min durante un período de 24 horas. Los pacientes fueron tratados todos los días por un total de tres sesiones de tratamiento.

Las mejorías clínicas se determinaron mediante mediciones por triplicado de la fuerza dolorimétrica sobre el epicóndilo afectado antes del tratamiento antes de las sesiones 2 y 3, y una semana después de la última sesión. El dolor asociado con la epicondialgia lateral disminuyó y la función mejoro en los pacientes.

Fathy AA (2015)(2) Esta patología es una de las más comunes que se presenta en el ser humano, causando una afección principalmente a las personas que usan la empuñadura

contra la resistencia con frecuencia, lo que produce un microtraumatismo en el tendón de los extensores de la muñeca y causa dolor.

Este estudio tiene como objetivo para comparar la aplicación de iontoforesis de 0,4% de dexametasona y ejercicios de tipo Cyriax en el tratamiento del codo de tenista crónico.

El método de estudio se presentó a 22 trabajadores industriales diagnosticados con CTE y sus edades oscilaron entre 25 y 52. Se les asignó de forma aleatoria "grupo A" en el que los trabajadores fueron tratados por iontoforesis de 0.4% Dexametasona y el "grupo B" en el que los trabajadores fueron tratados realizando ejercicios tipo Cyriax en el tendón afectado. Ambos grupos recibieron ejercicios de estiramiento para el tendón extensor común durante 10 minutos, además de cinco minutos de US 1.1 W / cm² pulsada seis veces durante dos semanas. El resultado del tratamiento fue analizado una semana después de la última sesión por la escala visual analógica (EVA) para evaluar el dolor, por la puntuación del codo de Oxford para medir la satisfacción del paciente y por un dinamómetro de empuñadura para medir la fuerza de la empuñadura.

Dando como resultado que la aplicación de iontoforesis con dexametasona al 0.4% y el uso de ejercicios de tipo cyriax proporcionaron una mejoría significativa en el dolor, la satisfacción del paciente y la potencia de la empuñadura, observando que uno hubo una diferencia significativa.

Steven R. Niedermeier, Nisha Crouser, Amy Speeckaert, and Kanu S. Goyal (2018) (2) La discapacidad que resulta del dolor de esta afección tiene un impacto directo en la capacidad funcional para trabajar y tiene implicaciones financieras. Por ejemplo, en el estado de Washington, la Epicondilitis tuvo una tasa anual de incidencia de reclamos de indemnización laboral de 4.000 empleados a tiempo completo, lo que resultó en un costo directo anual promedio de más de \$ 12 millones. Hay una predilección por LE entre los que participan en actividades específicas y en ciertos deportes, incluido el tenis. El músculo extensor radial corto del carpo es el más comúnmente involucrado. El diagnóstico de LE se basa en los hallazgos clínicos de sensibilidad localizada sobre el epicóndilo lateral y dolor con la extensión de la muñeca resistida. La intervención quirúrgica generalmente se reserva para los pacientes que han fallado medios conservadores. Existen numerosos métodos quirúrgicos utilizados por cirujanos ortopédicos.

El método del estudio se basó en una encuesta de 17 preguntas sobre los enfoques de tratamiento y los resultados relacionados con la epicondilitis lateral a 3354 cirujanos utilizando las bases de datos de los miembros de la American Society of Hand and Wrist Surgeons y American Society of Shoulder and Elbow Surgeons.

Lo cual nos brindó como resultado que 612 cirujanos de extremidades superiores completaron la encuesta. Los 6 tratamientos no quirúrgicos prescritos con más frecuencia para la epicondilitis lateral fueron el programa de ejercicios en el hogar / estiramiento (81%), los antiinflamatorios no esteroideos (75%), la inyección de esteroides (71%), los ejercicios de contrafuerza (68%) terapia (65%) y muñequera (47%). Las medidas de tratamiento no quirúrgico menos comunes incluyeron la inyección de plasma rico en plaquetas (16%), el procedimiento de Tenex (6%) y la iontoforesis (2%). Dando como conclusión que existe una falta de consenso en la literatura para el tratamiento de la epicondilitis lateral, porque se observa una variación en el tratamiento clínico entre los expertos.

Baktir S, Razak Ozdincler A, Kaya Mutlu E, Bilsel K (2018) (4) Existen diversas opciones de tratamiento para la epicondilitis lateral han sido reportadas en la literatura y el objetivo del estudio es comparar la efectividad de la terapia con láser de bajo nivel (LLLT), la fonoforesis y la iontoforesis en términos de dolor, función y fuerza de agarre.

El método de estudio se incluyó a 37 pacientes con epicondilitis lateral se planificó como un ensayo prospectivo aleatorizado de grupos paralelos. Doce participantes se asignaron al azar al grupo LLLT, 12 al grupo de fonoforesis y 13 al grupo de iontoforesis. La Escala Analógica Visual (EVA), el algómetro de presión, la Evaluación del Codo de Tenis con Calificación del Paciente y el dinamómetro de fuerza de agarre se usaron para medir los resultados. Las mediciones se realizaron al principio y al término de las 15 sesiones.

Los resultados que nos brindó la investigación en lo cual los puntajes de dolor reveló que todas las puntuaciones de VAS mejoraron tanto en el láser como en los grupos de iontoforesis, pero se observó que en el avance en la función y la fuerza de prensión se asoció con el grupo de iontoforesis, en lo que se concluyó que la LLLT proporciona un beneficio solo para el dolor, mientras que la iontoforesis es beneficiosa para el dolor y

la función. Si se evalúa el tamaño del efecto, LLLT es más influyente que la iontoforesis para disminuir el dolor. Sin embargo, cuando comparamos la fonoforesis y la iontoforesis en términos de efectividad, encontramos que la iontoforesis tiene mejores efectos para el dolor, la función y la fuerza de agarre.

3.1 SEGUIMIENTO EN MIEMBRO INFERIOR

Neeter C, Thomee R, Silbernagel KG, Thomee P, Karlsson J. (2003) (1) El objetivo del presente estudio fue evaluar los efectos de la iontoforesis con dexametazona en iontoforesis con solución salina en pacientes con dolor agudo (menor de 3 meses) del tendón de Aquiles, en términos de rango de movimiento, resistencia muscular, dolor y síntomas. Por lo tanto 25 pacientes (15 hombres y 10 mujeres), con edades comprendidas entre 18 y 76 años fueron evaluados antes y después de 2 semanas de tratamiento con iontoforesis, así como después de 6 semanas, 3 y 6 meses y 1 año . El método del estudio fue dividir en dos grupos que fueron tratados durante 2 semanas con iontoforesis para cada tratamiento. Se usaron 3 ml de dexametazona para el grupo experimental y 3 ml de solución salina para el grupo de control.

Mientras tanto en ambos grupos siguieron el mismo programa de rehabilitación durante 10 semanas. Se encontró una buena fiabilidad para las pruebas de aumento de la puntería y rango de movimiento. Pero no se encontró muy confiable para la prueba de dolor a la palpación, que por lo tanto se excluyó. Por lo tanto tampoco encontró diferencias entre los grupos para la prueba de subida de los pies, pero se observaron mejoría significativa en el grupo experimental, pero no en el grupo de control, en el rango de la prueba de movimiento, dolor durante y después de la actividad física, dolor al caminar y subir y bajar escaleras, rigidez matutina e hinchazón del tendón. A pesar de que el tamaño de muestra pequeño limita las posibilidades de sacar conclusiones definitivas, concluimos a partir del presente estudio, enfoque aleatorizado doble ciego y un seguimiento de 1 año, que los efectos positivos del uso de iontoforesis con dexametazona se encontraron en el tratamiento de pacientes con dolor agudo del tendón de Aquiles.

Osborne HR, Allison GT . (2006) (2) Este estudio tiene como objetivo determinar si, a corto plazo, el ácido acético y la iontoforesis con dexametasona combinados con la técnica Low Dye son eficaces para tratar los síntomas de la fascitis plantar.

El método en que se basa este estudio es un ensayo doble ciego, aleatorizado, lo cual cuenta con un 31 pacientes con fascitis plantar de origen calcáneo, por lo tanto todos las personas recibieron seis tratamientos de iontoforesis en el sitio de máxima sensibilidad en la parte plantar del pie durante un período de dos semanas, taponamiento continuo con LowDye durante este tiempo e instrucciones sobre ejercicios de estiramiento para el gemelo, Fue indicado que se presentó rigidez y dolor en la sesión inicial. Se determinaron los resultados que todos los grupos mostraron una mejoría significativa en el dolor matutino, el dolor promedio y la rigidez matutina. Sin embargo, para el dolor matutino, el grupo de ácido acético / encintado mostró una mejoría significativamente mayor que la intervención con dexametasona / encintado. En el seguimiento, el efecto del tratamiento con ácido acético / taping y dexametasona / taping fue significativo para los síntomas del dolor. Por el contrario, solo el ácido acético mantuvo el efecto del tratamiento para los síntomas de rigidez en comparación con el placebo y la dexametasona. Para finalizar se concluyó que 6 tratamientos de iontoforesis con ácido acético combinados con taping dieron un mayor alivio a los síntomas de rigidez que el tratamiento con dexametasona, y un alivio equivalente de los síntomas del dolor. Para obtener los mejores resultados clínicos a la cuarta semana, la opción de tratamiento preferida es combinada con ácido acético en comparación con la combinación con dexametasona o con iontoforesis salina.

J.A. Fernández Romeo (2009) (3) Esta información estaba basada sobre el uso de iontoforesis en el tratamiento de lesiones deportivas, revisando la evidencia científica, examinando sus indicaciones, principios activos utilizados, dosificación, efectividad y los posibles beneficios e inconvenientes de su aplicación. Se manifiesta que la literatura médica y el nivel de consenso hallados son mínimas, aunque existan estudios bien diseñados que avalen la utilización de esta técnica en determinadas lesiones deportivas y bajo determinadas condiciones. Para la fundamentación teórica de la técnica, de su administración y sus efectos fisiológicos, se han consultado libros de referencia en la materia publicados con posterioridad al año 2000. Se han incorporado también algunos

estudios de menor calidad metodológica, pero que ofrecían, a nuestro juicio, alguna aportación interesante en aspectos experimentales o clínicos.

En el propósito de revisar y analizar la evidencia disponible nos hemos encontrado con resultados, en ocasiones, contradictorios. En los estudios recopilados para este trabajo las sustancias más utilizadas son el ácido acético, el cloruro cálcico y la dexametasona. Una de las mayores dudas sobre esta técnica es cuál es la dosis final recibida por la estructura diana y cuál debería ser para alcanzar la mayor efectividad terapéutica. Otro aspecto importante que no termina de despejarse es que efectos beneficiosos corresponden simplemente a los efectos de la corriente galvánica per se y cuáles al medicamento en cuestión. La Medicina Física y la Fisioterapia cuentan con un arsenal terapéutico amplio y con mayor evidencia de efectividad que la iontoforesis, sobre todo en lo referido a la disminución del dolor en procesos inflamatorios y en la recuperación funcional de lesiones deportivas. En el deporte de competición se persigue muchas veces una recuperación rápida para la actividad, aun a costa de interrumpir el necesario proceso fisiológico de la inflamación y una buena reparación tisular.

En este contexto, la iontoforesis, que en algunos casos parece ofrecer buenos resultados a corto plazo, puede tener su lugar como coadyuvante. En muchos de los estudios revisados la iontoforesis se utiliza junto con otras técnicas fisioterapéuticas, por lo que resulta complicado diferenciar los efectos de unos de los de los otros. Por lo tanto se concluyó que hay una escasa evidencia científica que avale la iontoforesis en el uso de lesiones deportivas pero si en el uso de otras patologías.

Roger Lee Kilfoil Jr, Garry Shtofmakher, Gregory Taylor, Jessica Botvinick (2014) (4)
El diagnóstico de tendinitis de Aquiles insercional se puede establecer clínica y radiográficamente y debe diferenciarse de la bursitis retrocalcánea y la deformidad de Haglund. Las exostosis calcáneas del tendón de Aquiles pueden ser evidentes en la radiografía. Exostosis compuestas de carbonato de calcio están expuestas al radical de acetato más químicamente activo y reemplazan el carbonato que forma la molécula de calciumacetato soluble en sangre Ca. Se ha desarrollado un algoritmo de tratamiento para el dolor de talón posterior. En un estudio prospectivo se observa que la aplicación

transdérmica de ácido acético mediante iontoforesis demostró ser una modalidad de tratamiento conservador eficaz para el dolor en el talón. Un hombre de 56 años de edad se presentó en una clínica local de podología con dolor intermitente en el talón posterior de varios años de duración, el análisis de la marcha del paciente reveló una marcha antálgica con un aumento temprano del talón a la izquierda con un paso corto de la derecha. El paciente requirió asistencia con una mano en el ascenso y descenso de las escaleras. El paciente describió el dolor más en el talón izquierdo que el derecho. Las radiografías revelaron la presencia de exostosis retrocalcánea.

Por lo tanto al finalizar se concluyó que después de la introducción de la terapia de iontoforesis, la escala de dolor del paciente logro disminuir lo cual se informó una mejoría.

Justin H. Rigby, Brett B. Mortensen ,David O. Draper (2015) (5) Según el informe se desconoce la eficacia del parche de iontoforesis inalámbrico relativamente nuevo en comparación con el controlador de dosis con cable tradicional, por lo tanto el objetivo se basa en determinar las diferencias entre 2 sistemas de administración de fármacos por iontoforesis y un tratamiento simulado en el tratamiento de la tendinopatía rotuliana.

El método de estudio fue ensayo clínico controlado aleatorizado. Se obtuvo 31 pacientes con diagnóstico de tendinopatía rotuliana para realizar el estudio, los participantes fueron asignados aleatoriamente en 1 de 3 grupos de tratamiento: parche inalámbrico, controlador de dosis con cable o tratamiento simulado. Los participantes en los grupos de tratamiento activo recibieron seis tratamientos de iontoforesis de 80 mA / min usando 2 ml de 4% de fosfato sódico de dexametasona. Durante cada visita, se evaluaron las medidas de resultado clínico y luego se aplicó el tratamiento asignado.

Según los resultados obtenidos la escala de dolor de rodilla anterior de Kujala, la sensibilidad a la presión, la fuerza de extensión de la rodilla y la evaluación del dolor de sentado a pie usando una escala de calificación numérica. Para cada medida de resultado clínico, se utilizó un análisis de medidas repetidas de covarianza para determinar las diferencias entre los grupos de tratamiento durante el período de

tratamiento. Los participantes brindaron una información de mejoría clínicamente importante en la Escala de dolor de la rodilla anterior de Kujala en todos los grupos de tratamiento, sin embargo, el tratamiento activo disminuyó el dolor de los participantes durante la prueba de sentado a pie. En conclusiones se produjo un efecto placebo con el grupo de tratamiento simulado, pero se observó mejoría en todos los grupos independientemente del tipo de tratamiento, pero fue evidente una mayor reducción del dolor durante una tarea funcional dentro de los grupos de tratamiento activo durante la prueba de sentado a pie. Los tratamientos con parche inalámbrico y controlador de dosis con cable fueron equivalentes en todas las variables.

Issei Takeuchi, Kohta Fukuda, Shiori Kobayashi, Kimiko Makino (2016) (6) El objetivo de este estudio se realizó in vivo para evaluar la eficacia terapéutica de las nanopartículas de PLGA cargadas con estradiol para la osteoporosis. Los antecedentes de este estudio se basa en que el estradiol es uno de los agentes terapéuticos para la osteoporosis, por lo tanto hemos informado de la permeabilidad transdérmica de las nanopartículas cargadas de estradiol y el efecto de la permeabilidad del estradiol se mejoró mediante el uso de sistema de nanopartículas e iontoforesis el método de estudio en vivo, determinamos la densidad de carga superficial de las partículas y descubrimos que tienen capas de polielectrolitos con carga negativa en las superficies, se dividieron en tres grupos por vía de administración de nanopartículas de PLGA cargadas con estradiol, grupo de difusión pasiva, grupo de iontoforesis y control. Después del tratamiento, hemos medido la densidad mineral ósea de la columna vertebral usando un sistema de tomografía computarizada de rayos X. Por lo tanto los resultados nos brindó la información que la densidad mineral ósea después de la iontoforesis fue significativamente mayor que la de la difusión pasiva y el grupo de control. Mediante el uso de la iontoforesis, las nanopartículas se impregnaron a través de los folículos y se migraron a un vaso capilar alrededor de los folículos, y el fármaco cargado alcanzó una concentración sanguínea efectiva en el plasma de la rata. Al finalizar se concluyó que la combinación con el sistema de nanopartículas cargadas y la iontoforesis es útil para el tratamiento de la osteoporosis.

4.1 SEGUIMIENTO EN NEUROLOGÍA:

J.H. Vranken, M.G.W. Dijkgraaf, M.R. Kruisa, N.T. van Dasselaarc, M.H. van der Vegta (2005) (4) El tratamiento efectivo de los pacientes que sufren dolor central, definido como dolor causado por lesión o disfunción en el sistema nervioso central (vías espinotalámicas) sigue siendo un desafío clínico es por es que se realizó este estudio para demostrar la eficacia de administración iontoforética en pacientes con dolor central intratable: una prueba controlada con placebo.

Por lo tanto la eficacia de 50 y 75 mg de S (+) - ketamina administrada diariamente por un sistema de administración transdérmica de fármacos asistida por iontoforesis se probó frente a placebo en un diseño aleatorizado, doble ciego en 33 pacientes con dolor neuropático central. Al inicio del estudio y 1 semana después del inicio del tratamiento, los sujetos se evaluaron con medidas estándar de eficacia: intensidad del dolor medida por escala analógica visual (EVA), estado de salud (índice de discapacidad del dolor y EQ-5D) y calidad de vida (SF-36). La evaluación de seguridad incluyó la incidencia e intensidad de eventos adversos. No se observaron diferencias significativas en las puntuaciones de dolor (EVA) entre los grupos de ketamina y el placebo durante el transcurso del ensayo. Corregido para los niveles iniciales, 50 mg S (+) - ketamina diarios no mejoraron el estado de salud o la calidad de vida del paciente en comparación con el tratamiento con placebo.

Sin embargo, diariamente 75 mg de S (+) - ketamina mostraron mejoras significativas en el Índice de Discapacidad del Dolor, en el EQ-5D y en el SF-36, excepto por el funcionamiento físico de la función y la percepción general de salud. La administración iontoforética de S (+) - ketamina fue bien tolerada con una baja incidencia de eventos adversos (de naturaleza leve y transitoria, que se resolvió espontáneamente). La administración iontoforética de S (+)- ketamina no fue más efectiva que el tratamiento con placebo para reducir las puntuaciones de dolor en pacientes con dolor neuropático central severo. Sin embargo, la administración iontoforética de 75 mg de S (+) - ketamina mejoró el estado de salud y la calidad de vida en estos pacientes.

Dhaval R. Kalaria, Mayank Singhala, Vandana Patravale, Virginia Merino, Yogeshvar N. Kalia (2018) (2) Este estudio se basa en el tratamiento eficaz de la enfermedad de Parkinson (EP) implicando la administración de agentes terapéuticos con mecanismos de acción complementarios para reponer, mantener o sustituir a la dopamina endógena.

El objetivo de este estudio fue investigar la co-iontoforesis anódica de pramipexol y rasagilina *in vitro* e *in vivo*. La permeación pasiva de PRAM y RAS a través de la piel porcina después de 6 horas fue 15.7 ± 1.9 y 16.0 ± 2.9 $\mu\text{g} / \text{cm}^2$, respectivamente. Co-iontoforesis a 0,15, 0,3 y 0,5 mA / cm^2 dio lugar a aumentos estadísticamente significativos en la entrega de PRAM y RAS; a 0.5 mA / cm^2 , la permeabilidad acumulada de PRAM y RAS fue 613.5 ± 114.6 y 441.1 ± 169.2 $\mu\text{g} / \text{cm}^2$, respectivamente, lo que corresponde a incrementos de 38 y 27 veces sobre la difusión pasiva. La electromigración fue el mecanismo dominante para ambas moléculas por lo cual no hubo efecto sobre el flujo de solvente convectivo. Se observó una entrega estadísticamente equivalente con la piel humana. El sistema co-iontoforético mostró una alta eficiencia de entrega con un 29% y 35% de las cantidades aplicadas de PRAM y RAS entregados. Estudios preliminares de farmacocinética en ratas confirmaron que la velocidad de entrada *in vivo* era tal que las cantidades terapéuticas de los dos fármacos podían administrarse conjuntamente a humanos mediante iontoforesis transdérmica usando parches de tamaño razonable y densidades de corriente moderadas.

Dado así se concluye que los resultados demuestran claramente que la iontoforesis transdérmica podría usarse para la administración conjunta de fármacos en esta población especial de pacientes que presenta dificultades con la administración oral.

5.1 SEGUIMIENTO EN LA PIEL

Ajay K. Banga, Sagarika Bose, Tapash K. Ghosh (1999) (1) Este estudio se basa en realizar una comparación entre la iontoforesis y electroporación de tal forma que estas técnicas se pueden usar para mejorar la administración tópica y transdérmica de fármacos. Debido a que la iontoforesis aplica una corriente constante continua de bajo

voltaje (típicamente 10 V o menos) (típicamente 0.5 mA: cm² o menos) para empujar un medicamento cargado hacia la piel u otro tejido. Por el contrario, la electroporación aplica un pulso de alto voltaje (típicamente, $\sqrt{100}$ V) durante un tiempo muy corto (ms-ms) para permeabilizar la piel.

Esta asistencia eléctrica de administración de fármacos a través de la piel ampliará el alcance de la administración transdérmica a macromoléculas hidrófilas tales como las drogas de la biotecnología. Estas dos técnicas difieren en varios aspectos, tales como el modo de aplicación y las vías de transporte, pero pueden usarse juntas para una administración efectiva de fármacos. La iontoforesis ya se usa clínicamente pero el uso de la electroporación para la administración de medicamentos es relativamente nuevo y se está investigando activamente. De esta revisión debería resultar evidente que tanto la iontoforesis como la electroporación son muy prometedoras para el futuro de la administración transdérmica de fármacos. También es probable que estas técnicas amplíen el alcance de la administración transdérmica de fármacos a fármacos de origen biotecnológico y otras macromoléculas hidrófilas. El lector debe darse cuenta de que la administración de fármacos asistida eléctricamente implica varios procesos químicos, bioquímicos y fisiológicos, y existe una superposición de los mecanismos implicados en el transporte por iontoforesis o electroporación.

Sin embargo, se requieren más datos clínicos humanos antes de que las técnicas puedan comercializarse. Parece que la iontoforesis está cerca de la comercialización, mientras que las investigaciones se están intensificando en el área de la electroporación.

Akira Ozawa, Yasuo Haruki*, Kenichi Iwashita, Yuki Sasao, Motomi Miyahara, Junichi Sugai, Takashi Matsuyama, Mariko Iizuka, Yo Kawakubo, Michiyo Nakamori and Muneo Ohkido realizaron un estudio de la eficacia clínica de la terapia de iontoforesis para la neuralgia posherpética (NPH) (1999) (2). En el herpes zoster se reactiva el virus de la varicela zoster, se describe como unas erupciones a lado de cuerpo y estas erupciones suelen mejorar dentro 2 a 4 semanas pero los pacientes aún siguen refiriendo dolor, es una enfermedad muy difícil de tratar es por eso que se realizó un estudio para determinar la eficacia de iontoforesis en esta enfermedad y se va basar en el uso terapia con iontoforesis usando lidocaína y metrilpredipsona para

verificar cuando tiempo de durabilidad tienes el periodo de tratamiento se siguió la evaluación al finalizar la terapia.

Se realizó un cuestionario done los pacientes tenían que responder, según los resultado se modificaron debido a que hubo una demora en la entrega de los cuestionarios, debido al fallecimiento de algunos pacientes, según en base a los cuestionarios de los pacientes que finalizo la entrega que hay una mejoría después de completar el tratamiento.

Jia-You Fang, Tsong-Long Hwang, Yaw-Bin Huang, Yi-Hung Tsai (2002) (3) El estudio se determina en el efecto de la iontoforesis combinado con el tratamiento de otros métodos de potenciación física como electroporación, ultrasonido de baja frecuencia y láser de erbio en el suministro transdérmico de acetato de nonivamida sódica (SNA) se examinó en este estudio.

La iontoforesis aumentó el flujo transdérmico de SNA in vitro en comparación con la difusión pasiva sin ninguna mejora. Además, la iontoforesis fue siempre el método de mejora más potente para la permeabilidad de SNA entre los métodos de mejora física probados. Mediante que la pulsación de altos voltajes (electroporación) seguida de iontoforesis no dio como resultado un aumento del transporte sobre la iontoforesis sola. Sin embargo, la electroporación acortó el inicio de la administración iontoforética transdérmica de SNA. El pretratamiento de ultrasonido de baja frecuencia (sonoforesis) solo en la piel no aumentó la permeación de la piel de SNA. Sin embargo la combinación de iontoforesis y sonoforesis aumentó el transporte transdérmico de SNA más que cada método en sí mismo. La mejora del transporte de fármacos a través de las rutas de derivación y la reducción del voltaje umbral en presencia de un campo eléctrico pueden contribuir a este efecto sinérgico. El uso de un láser de erbio: fue un buen método para mejorar la absorción transdérmica de SNA porque permite un control preciso de la eliminación del estrato córneo (SC). La combinación de tratamiento con láser e iontoforesis también sinergizó la permeación de la piel de SNA, posiblemente debido a una disminución gradual en la resistencia eléctrica de la piel.

Los resultados en este estudio presente señalan que la elección de ciertas afecciones con métodos de potenciación física adecuados puede inducir un efecto sinérgico en el suministro transdérmico de acetato de nonivamida sódica durante la iontoforesis.

Gurney B , Wascher D , Eaton L , Benesh E , Lucak J. (2008) (4) Se realizó un estudio experimental en lo cual tiene como objetivo la medición de transmisión de dexametasona fosfato de sodio mediante iontoforesis en función del grosor del tejido del pliegue cutáneo y el tiempo transcurrido entre el tratamiento y la extracción del tejido.

El método de elección fue de 16 pacientes que se sometieron a cirugía reconstructiva del ligamento cruzado anterior mediante el autoinjerto de semitendinoso / gracilis recibieron una dosis de 40-mA-min de iontoforesis con DEX-P al 0.4% superficial a un deslizamiento del tendón de semitendinoso distal antes de la cirugía. El deslizamiento del tendón se extrajo en 4 horas. Tiempo entre el tratamiento y la extracción de tejido y el espesor del pliegue cutáneo se midieron. El análisis se realizó sobre el deslizamiento de la semitendinoso usando un espectro de masas de cromatografía líquida de alto rendimiento. Los resultados del estudio se basa en que de los 16 sujetos, 7 tenían cantidades mensurables de DEX-P en el deslizamiento del tendón. La concentración promedio en los 16 sujetos fue de 2.9 ng / g de tejido del tendón. No hubo correlación entre DEX-P absorbido y el grosor del pliegue cutáneo o el tiempo transcurrido. En un subgrupo de los 7 individuos que mostraron niveles medibles de DEX-P absorbidos, la concentración promedio de DEX-P fue de 6,6 ng / g de tejido del tendón, y hubo una relación entre las concentraciones de DEX-P y el tiempo transcurrido que no alcanzó significancia estadística.

Por lo tanto se concluyó que la iontoforesis puede facilitar la transmisión de DEX-P a los tejidos subcutáneos en individuos con espesores de pliegues cutáneos tanto como 30 mm, y que los mecanismos de transmisión secundarios más allá de los efectos directos de la iontoforesis son completamente posibles. Parece que puede haber absorbentes y no absorbedores en la iontoforesis, posiblemente debido a diferencias en las características de difusión o flujo sanguíneo.

Craig T Hartrick, Jeffrey Abraham, Li Ding (2016) (5) El estudio se basa en comparar la eficiencia del tiempo de examen de la facilidad de cuidado (EOC), la conveniencia y la satisfacción del sistema transdérmico iontoforético de fentanilo y la analgesia de morfina por vía intravenosa controlada por el paciente en el manejo del dolor postoperatorio utilizando un cuestionario de terapeuta físico validado y fácil de cuidar.

El método se basa en un estudio de metanálisis que evaluó la facilidad de cuidado del sistema transdérmico iontoforético de fentanilo frente a la morfina vs analgesia controlada por el paciente utilizando los datos de dos estudios aleatorizados, comparador activo (fentanilo ITS: n = 720 y morfina iv. analgesia controlada por el paciente: n = 739) que utilizó el cuestionario de facilidad de atención del fisioterapeuta agrupados en tres subescalas: eficiencia de tiempo, conveniencia y satisfacción). Cada ítem se calificó en una escala Likert de 6 puntos. Para la eficiencia del tiempo, el fisioterapeuta cuyos puntajes promedio fueron ≤ 2 en todos los ítems de las subescalas de eficiencia y conveniencia de tiempo o ≥ 4 en ambos ítems de satisfacción se consideró respondedor. Por los tanto los resultados demostró que hubo cuestionarios sobre la facilidad de atención de 264 (fentanil ITS) y 254 (morfina vs Analgesia controlada por el paciente) fisioterapeutas. Hubo una proporción significativamente mayor de PT clasificados como respondedores para el fentanilo ITS que para la morfina vs. analgesia controlada por el paciente para Facilidad de atención general, la eficiencia de tiempo, conveniencia y satisfacción, al finalizar se concluyó en que este metanálisis, el fentanil ITS se asocia con un perfil superior de facilidad de atención (en general, eficiencia de tiempo, conveniencia y satisfacción) desde la perspectiva de los fisioterapeutas en comparación con la morfina.

Amin Kordi Yoosefinejad, Alireza Motealleh, Keramatollah Abbasnia (2016) (6) En este estudio se basa sobre la Iontoforesis en que es la administración no invasiva de iones utilizando corriente continua. La corriente continua tiene algunas desventajas, como realizar quemaduras sobre la piel, de tal manera que estudio incluye la corriente

interferencial que es un tipo de corriente alterna sin limitaciones de corriente continua; por lo que el propósito de este estudio es investigar y comparar los efectos de la lidocaína, la corriente interferencial y la iontoforesis con lidocaína utilizando corriente interferencial, su metodología se basa en un estudio a 30 mujeres sanas de 20-24 años que participaron en este estudio aleatorizado de ensayo clínico. Los umbrales de presión, tacto y dolor se evaluaron antes y después de la aplicación de los métodos de tratamiento. La sensibilidad a la presión, táctil y dolor aumentó significativamente después de la aplicación de lidocaína sola ($p < 0.005$) y la iontoforesis con lidocaína utilizando corriente interferencial ($p < 0.0001$).

Por lo tanto el resultado se demostró que el uso iontoforesis con lidocaína utilizando corriente interferencial puede aumentar el umbral de percepción del dolor, el estímulo táctil y el sentido de la presión más significativamente que la lidocaína y la corriente interferencial sola.

Bivek Chaulagain, Ankit Jain, Ankita Tiwari, Amit Verma, Sanjay K. Jain (2018) (7) El estudio describe que la piel es el órgano externo más grande en el cuerpo humano, pero su uso con fines terapéuticos ha sido mínimo. El estrato córneo que reside en la capa superior de la piel proporciona una barrera resistente para transportar los fármacos a través de la piel. Existe un grupo muy pequeño de fármacos que comparten propiedades de Lipinski, es decir, fármacos que tienen un peso molecular no superior a 500 Da, que tienen una alta lipofilia y una polaridad óptima, tienen la suerte de ser utilizados en la terapia de la piel. Pero, en un momento en que la terapia moderna está pasando lentamente del uso de fármacos moleculares pequeños al uso de agentes terapéuticos macromoleculares como péptidos, proteínas y nucleótidos en su origen, los agentes terapéuticos de la piel deben evolucionar en consecuencia para atender la administración de estos agentes. Ultimamente se han introducido tecnologías físicas como iontoforesis, ablación con láser, microagujas y ultrasonido, para mejorar la permeabilidad de la piel. Pero su éxito es limitado debido a sus complejos mecanismos de trabajo y la participación de ciertos daños cutáneos irreversibles en de alguna u otra manera.

Por lo tanto, esta revisión explora las estrategias de administración para el transporte principalmente de fármacos peptídicos y proteínicos que no implican lesiones (no invasivas) en la piel denominadas técnicas de administración pasiva. Los potenciadores químicos, nanovehículos, ciertos péptidos biológicos y enfoques diversos, como profármacos, también se revisan minuciosamente para conocer sus aplicaciones en la administración de proteínas.

Babar Iqbal, M Pharm, Javed Ali, M Pharm, Sanjula Baboota, (2018) (8) El estudio describe que la piel es el órgano más grande y de fácil acceso del cuerpo. Los aumentos en la incidencia de trastornos dermatológicos, la demanda de drogas dirigidas y el cumplimiento del paciente han aumentado la popularidad de la entrega tópica de medicamentos entre las personas. Sin embargo, el suministro de fármacos a través de la piel sigue siendo un desafío para los investigadores debido a que la penetración de fármacos máximos se ve obstaculizada por la capa superior de la epidermis (estrato córneo). Se han utilizado varios enfoques, como el uso de potenciadores de la permeación química y métodos físicos como la sonoforesis, la iontoforesis, la electroporación, las microagujas, etc., para administrar los fármacos por vía tópica.

Estos métodos de administración tópica de fármacos tienen algunas limitaciones e inconvenientes. Por lo tanto, se han explotado nuevas técnicas basadas en el sistema de administración de fármacos nano tales como liposomas ultradeformables, portadores de lípidos nanoestructurados, nanoemulsiones, nanopartículas lipídicas sólidas, lipoesferas, nanopartículas y etosomas para potenciar la deposición de fármacos epidérmicos y dérmicos. El desarrollo de estos nanosítems requiere una buena comprensión del mecanismo de permeabilidad del fármaco, las propiedades fisicoquímicas del fármaco y los portadores, y los avances tecnológicos en la metodología.

Por lo tanto, este artículo cubre los avances recientes en los enfoques de mejora de la deposición dérmica epidérmica y dérmica, desafíos biofarmacéuticos con la administración dérmica de fármacos, problemas en el desarrollo de la formulación y aspectos reguladores del nanosistema. Este artículo de revisión también analiza la preocupación de la administración tópica de medicamentos en la inmunización, la administración de genes y los cosmeceúticos.

Camila Nunes Lemos, Camila Cubayachi, Karina Dias, Jacqueline Nakau Mendonça,

Norberto Peporine Lopes, Nieve Araçari Jacometti Cardoso Furtado, Renata Lopez (2018) (9) El estudio se basa en el desarrollo de fibroína de seda (FS) que contienen un péptido, neurotensina (NT), estimulada por iontoforesis, con el objetivo de modular el proceso inflamatorio y prevenir el crecimiento de microorganismos típicos de las heridas. La composición de FS cargadas con neurotensina muestra un predominio de estructuras de lámina β que confieren propiedades mecánicas adecuadas, transparencia, rugosidad moderada e índice de hinchazón bajo la fibroína. La espectroscopía infrarroja y el análisis térmico sugirieron la presencia de interacciones no covalentes entre neurotensina y fibroína. Usando la técnica de imágenes MALDI, fue posible visualizar la distribución homogénea de neurotensina en toda la superficie de la película, además de su liberación prolongada durante hasta 72 horas. Los estudios in vitro en macrófagos estimulados con liposacáridos de *E. coli* mostraron una reducción significativa de la producción de interleucinas después de la aplicación cargada con neurotensina, mientras que la solución de neurotensina no los redujo. La fibroína cargadas con neurotensina bi-laminadas que contenían electrodos de plata proporcionaron una liberación explosiva de neurotensina cuando se aplicó iontoforesis anódica, permitiendo un inicio rápido de la acción del fármaco. Además, la iontoforesis anódica presentó un efecto bacteriostático contra microorganismos grampositivos. Diferentes densidades de iontoforesis, de 0.2 a 0.6 mA / cm², no redujeron significativamente la viabilidad de los fibroblastos después de 30 minutos de aplicación.

En conclusión, la fibroína cargadas con péptido estimulados con iontoforesis podrían ser una plataforma prometedora para el tratamiento de heridas.

Sabine Szunerits, Rabah Boukherroub (2018) (10) Los avances en la ciencia de los materiales y la bionanotecnología han permitido los refinamientos de los sistemas actuales de administración de fármacos, que se espera que faciliten el desarrollo de la medicina personalizada. Mientras que las formulaciones dermatológicas tópicas farmacéuticas tales como espumas, cremas, lociones, geles, etc., se han propuesto

durante décadas, estos sistemas se dirigen principalmente a enfermedades basadas en la piel. Para tratar afecciones médicas sistémicas, así como problemas localizados, como problemas en las articulaciones o los músculos, los sistemas de administración transdérmica (TDDS, por sus siglas en inglés), que utilizan la piel como la principal vía de administración de fármacos, son muy atractivos. Con el paso de los años, estos sistemas han demostrado ofrecer ventajas importantes sobre las rutas de administración de medicamentos tanto orales como intravenosos. Además de ser no invasivo e indoloro, los TDDS pueden administrar fármacos con un tiempo de vida media corta más fácilmente y están bien adaptados para eliminar las administraciones frecuentes para mantener la administración constante de fármacos. La posibilidad de la autoadministración de una dosis de fármaco predeterminada a intervalos de tiempo definidos también la convierte en el enfoque de punto de atención personalizado más conveniente. El mercado transdérmico sigue estando limitado a una estrecha gama de medicamentos. Si bien los fármacos pequeños y lipofílicos se han administrado con éxito utilizando TDDS, este enfoque no proporciona macromoléculas terapéuticas debido al transporte de tamaño limitado a través del estrato córneo, la capa más externa de la epidermis. La baja permeabilidad del estrato córneo a los fármacos solubles en agua así como a las macromoléculas plantea desafíos importantes para la administración transdérmica. Para ampliar el alcance de los medicamentos para la administración transdérmica, se están desarrollando nuevos procedimientos para mejorar la penetración de la piel a fármacos hidrofílicos y macromoléculas. Junto a los conceptos de iontoforesis y basados en microagujas, los enfoques basados en la temperatura han demostrado ser muy prometedores para mejorar la administración transdérmica de fármacos de diferentes terapias.

En este artículo inaugural para la sección "Fronteras en bioingeniería y biotecnología", se debatirán y pondrán en perspectiva los avances en este campo y los pocos ejemplos de tecnologías térmicas para la administración local y sistémica de fármacos transdérmicos.

CONCLUSIONES

Conclusión 1

La piel es el órgano más importante del cuerpo humano ya que nos permite el contacto con el medio externo, de tal forma que así nos protege de ello. La piel representa un importante rol para la investigación realizada, ya que esta es basada en el transporte de fármaco a través del órgano mencionado he aquí la importancia debido que la piel es impermeable.

Conclusión 2

La piel humana por ser un órgano impermeable inhibe el ingreso de penetración química por lo tanto se intenta reducir esta barrera para que haya una mejoría en el ingreso de fármacos de forma transcutánea, por lo tanto se realiza actividades termodinámicas para que haya un mayor el flujo, manteniéndose el fármaco en actividad.

Conclusión 3

Debido al argumento teórico la electroterapia es un método con fines terapéuticos muy usado actualmente en la fisioterapia por el rol importante que juega ya que el cuerpo humano se realiza cambios fisiológicos y biológicos a través del paso de la corriente, lo cual presentan beneficios en distintas patologías.

Conclusión 4

La corriente galvánica se utiliza principalmente con esta técnica de iontoforesis dado que presenta un flujo constante, sin cambio de polaridad de la forma que ayuda al ingreso de fármacos a través de la piel dándonos buenos beneficios.

Conclusión 5

La iontoforesis es una técnica invasiva según el trabajo de investigación es una técnica que hoy en día no es muy usada según por falta de estudios científicos pero de tal forma no se minimiza sus efectos que produce ya que en algunos estudios realizados se puede observar que la iontoforesis tiene muy buenos beneficios siempre y cuando la persona que lo aplique tenga conocimientos de todos los parámetros de aplicación para evitar consecuencias, esta técnica nos beneficia en que podemos hacer uso de fármacos a través de la piel sin necesidad de dañar tránsito gastrointestinal y hepático.



BIBLIOGRAFÍA

1. Agache P (2004a) Metrology of the stratum corneum. In: Agache P, Humbert P (eds) measuring the skin: non-invasive investigations, physiology, normal constants. Springer, Berlin, pp 101–111
2. Williams A (2003) Transdermal and topical drug delivery from theory to clinical practice. Pharmaceutical Press, London
3. Kashibuchi N, Hirai Y, O’Goshi K, Tagami H (2002) Three-dimensional analyses of individual corneocytes with atomic force microscope: morphological changes related to age, location and to the pathologic skin conditions. *Skin Res Technol* 8:203–211
4. Elias PM (2012) Structure and function of the stratum corneum extracellular matrix. *J Invest Dermatol* 132:2131–2133
5. Elias PM (1983) epidermal lipids, barrier function, and desquamation. *J Invest Dermatol* 80(Suppl):44s–49s.
6. Michaels AS, Chandrasekaran SK, Shaw JE (1975) Drug permeation through human skin: theory and in vitro experimental measurement. *AIChE J* 21:985–996
7. Bouwstra JA, Dubbelaar FE, Gooris GS, Ponc M (2000) The lipid organisation in the skin barrier. *Acta Derm Venereol Suppl (Stockh)* 208:23–30
8. Labouta HI, El-Khordagui LK, Kraus T, Schneider M (2011) Mechanism and determinants of nanoparticle penetration through human skin. *Nanoscale* 3:4989–4999
9. Sweeney TM, Downing DT (1970) The role of lipids in the epidermal barrier to water diffusion. *J Invest Dermatol* 55:135–140

10. Williams AC, Barry BW (2004) Penetration enhancers. *Adv Drug Deliv Rev* 56:603–618
11. Breathnach AS, Goodman T, Stolinski C, Gross M (1973) Freeze-fracture replication of cells of stratum corneum of human epidermis. *J Anat* 114:65
12. Landmann L (1986) epidermal permeability barrier: transformation of lamellar granule-disks into intercellular sheets by a membrane-fusion process, a freeze-fracture study. *J Invest Dermatol* 87:202–209
13. Madison KC, Swartzendruber DC, Wertz PW, Downing DT (1987) Presence of intact intercellular lipid lamellae in the upper layers of the stratum corneum. *J Invest Dermatol* 88:714–718
14. Norlén L (2001a) Skin barrier formation: the membrane folding model. *J Invest Dermatol* 117:823–829
15. McGrath JA, Eady RAJ, Pope FM (2004) Anatomy and organization of human skin. In: Rook A, Burns T (eds) *Rook's textbook of dermatology*, 7th edn. Blackwell Science, Malden
16. Law S, Wertz PW, Swartzendruber DC, Squier CA (1995) Regional variation in content, composition and organization of porcine epithelial barrier lipids revealed by thin-layer chromatography and transmission electron microscopy. *Arch Oral Biol* 40:1085–1091
17. Masukawa Y, Narita H, Shimizu E, Kondo N, Sugai Y, Oba T et al (2008) Characterization of overall ceramide species in human stratum corneum. *J Lipid Res* 49:1466–1476
18. Bouwstra JA, Gooris GS (2010) The lipid organization in human stratum corneum and model systems. *Open Derm J* 4:10–13
19. Zbytovská J, Kiselev MA, Funari SS, Garamus VM, Wartewig S, Palát K et al (2008) Influence of cholesterol on the structure of stratum corneum lipid model membrane. *Colloids Surfaces Physicochem Eng Asp* 328:90–99

20. Sato J, Denda M, Nakanishi J, Nomura J, Koyama J (1998) Cholesterol sulfate inhibits proteases that are involved in desquamation of stratum corneum. *J Invest Dermatol* 111:189–193
21. Swartzendruber DC, Wertz PW, Kitko DJ, Madison KC, Downing DT (1989) Molecular models of the intercellular lipid lamellae in mammalian stratum corneum. *J Invest Dermatol* 92:251–257
22. Gentilhomme E, Neveux Y (2004) Epidermal physiology. In: Agache P, Humbert P (eds) *Measuring the skin: non-invasive investigations, physiology, normal constants*. Springer, Berlin, pp 165–172
23. Agache P (2004b) The human skin: an overview. In: Agache P, Humbert P (eds) *Measuring the skin: non-invasive investigations, physiology, normal constants*. Springer, Berlin, pp 3–5
24. Bowser PA, Gray GM (1978) Sphingomyelinase in pig and human epidermis. *J Invest Dermatol* 70:331–335
25. Palomino M, *Fisiologia de la Piel, Rev. Per. Der*, 2001;11(2):5
26. Takagi Y, Kriehuber E, Imokawa G, Elias PM, Holleran WM (1999) Beta-glucocerebrosidase activity in mammalian stratum corneum. *J Lipid Res* 40:861–869
27. Zaba LC, Krueger JG, Lowes MA (2008) Resident and “inflammatory” dendritic cells in human skin. *J Invest Dermatol* 129:302–308
28. Romani N, Brunner PM, Stingl G (2012) Changing views of the role of Langerhans cells. *J Invest Dermatol* 132:872–881
29. Bikle DD (2011) Vitamin D, metabolism and function in the skin. *Mol Cell Endocrinol* 347:80–89
30. Barry, B.W., *Dermatological Formulations: Percutaneous Absorption*, Marcel Dekker, New York and Basel, 1983.

31. Barry, B.W. and Williams, A.C., Permeation enhancement through skin, in Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, Vol. 11, Swarbrick J. and Boylan, J.C. (Eds), Marcel Dekker, New York and Basel, 449, 1995.
32. Higuchi, T., Physical chemical analysis of percutaneous absorption process, J. Soc. Cosm. Chem., 11, 85, 1960.
33. Pellett, M. et al., The application of supersaturated systems to percutaneous delivery, in Transdermal Drug Delivery, Guy R.H. and Hadgraft, J. (Eds), 2nd ed., Marcel Dekker, New York and Basel, 305, 2004.
34. Nyqvist-Mayer, A.A., Brodin, A.F., and Frank, S.G., Drug release studies on an oil-water emulsion based on a eutectic mixture of lidocaine and prilocaine as the dispersed phase, J. Pharm. Sci., 75, 365, 1986.
35. Martínez Morillo M, Pastor Vega JM, Díez de los Ríos Delgado A. Electrología Médica. Principios Físicos. En su: Martínez Morillo M, Pastor Vega JM y Sendra Portero F. Manual de Medicina Física. Harcourt Brace de España; 1998. P.115-32
36. Mann L. Electroterapia. En: Krause & Garré. Terapéutica General y Aplicada de las Enfermedades Internas, Tomo I, Métodos Terapéuticos de las enfermedades Internas, Manuel Marín Editor 1929; Capítulo V, Pp. 259-340.
37. Martínez Morillo M., Pastor Vega J.M., Sendra Portero F., Medicina Física. En su: Manual de Medicina Física, editorial Harcourt Brace 1998; Cap. 1, Pp. 1-22.
38. Shamus E., Wilson S.H., The Physiologic Effects of the Therapeutic Modalities Intervention on the Body Systems. En: Prentice W.E., Therapeutic Modalities in Rehabilitation, 3ª ed. McGraw-Hill, 2005; Cap 19, Pp: 551-68.
39. Castiella Muruzabal S, Alonso Bidegain M, Matos Muiño M J, Cidoncha Dans M, Fernández Blanco M, Bañales Mendoza T. Eficacia analgésica de la electroterapia y técnicas afines: revisiones sistemáticas. Rehabilitación 2002; 36 (5):268-83.

40. Meijide Faílde R, Rodríguez Villamil-Fernández JL y Tejiro Vidal J. Corriente galvánica, En: Martínez Morillo M, Pastor Vega JM y Sendra Portero F. Manual de Medicina Física. Harcourt Brace de España; 1998. p.150-68.
41. Rioja Toro J. Usos terapéuticos de la corriente Galvánica. Galvanismo médico e Iontoforesis. Hospital de Río Hortega. INSALUD, Valladolid, España. Impreso por Angelma S.A., 1995. p. 11-119.
42. Rodríguez Martín JM. Galvanismo, En su: Electroterapia en Fisioterapia, Editorial Médica Panamericana, 2000, Cap. V. p. 391-444.
43. Haarer- Becker R. y Schoer D., Electroterapia. En su: Manual de Técnicas de Fisioterapia. Aplicación en Traumatología y Ortopedia), Editorial Paidotribo, 2001, pp: 112-4.
44. Prentice W.E., Basic Principles of Electricity. En su: Therapeutic Modalities in Rehabilitation, 3ªed. McGraw-Hill, 2005; Cap 5, pp: 83-103.
45. Shamus E., Wilson S.H., The Physiologic Effects of the Therapeutic Modalities Intervention on the Body Systems. En: Prentice W.E., Therapeutic Modalities in Rehabilitation, 3ª ed. McGraw-Hill, 2005; Cap 19, Pp: 551-68.
46. Castiella Muruzabal S, Alonso Bidegain M, Matos Muiño M J, Cidoncha Dans M, Fernández Blanco M, Bañales Mendoza T. Eficacia analgésica de la electroterapia y técnicas afines: revisiones sistemáticas. Rehabilitación 2002; 36 (5): 268-83.
47. Avendaño Coy J., Ferri Morales A., Sánchez Sobrados E., Ceciaga Ajuria A., Efectos de la galvanización sobre el umbral excitomotor. Estudio sobre individuos sanos, Rev Iberoam Fisioter Kinesiol 2001; 4(1): 8-13.
48. Gunther V. Fibromyalgia. The effect of relaxation and hydrogalvanic bath therapy on the subjective pain experience. Clin Rheumatol 1994; 13(4):573-8.
49. Tyle, P., Iontophoretic devices for drugs delivery, Pharm. Res., 3, 318, 1986.

50. Banga, A.K. and Chien, Y.W., Iontophoretic delivery of drugs: fundamentals, developments and biomedical applications, *J. Control. Release*, 7, 1, 1988.
51. Kalia, Y.N., Naik, A., Garrison, J., and Guy, R.H., Iontophoretic drug delivery, *Adv. Drug Deliv. Rev.*, 56, 619, 2004.
52. Naik, A., Kalia, Y.N., and Guy, R.H., Transdermal drug delivery: overcoming the skin's barrier function, *Pharm. Sci. Technol. Today*, 3, 318, 2000.
53. Kolt G, Zinder-Mackler L, Renstrom B. *Fisioterapia del deporte y el ejercicio*. Elsevier; 2004. p. 222–3.
54. Delacerda FG. A comparative study of three methods of treatment for shoulder girdle myofascial syndrome. *J Orthop Sports Phys Ther*. 1982; 4:51–4.
55. Rodríguez M. *Electroterapia en Fisioterapia*. 3a ed. Buenos Aires; Bogotá; Caracas; Madrid; México; Porto Alegre. Medica Panamericana. 2014. 184p.
56. Rodríguez M. *Electroterapia en Fisioterapia*. 2ª ed. Buenos Aires; Bogotá; Caracas; Madrid; México; Porto Alegre. Medica Panamericana. 2004. 208
57. Rodríguez M. *Electroterapia en Fisioterapia*. 3a ed. Buenos Aires; Bogotá; Caracas; Madrid; México; Porto Alegre. Medica Panamericana. 2014. 185-186p.
58. Burton, H.S.J., Iontophoresis, in *Percutaneous Penetration Enhancers*, Smith, E.W. and Maibach, H.I., Eds, CRC Press, Boca Raton, Florida, 1995, 351.
59. Guy, R.H. and Hadgraft, J., Prediction of drug disposition kinetics in skin and plasma following topical administration, *J. Pharm. Sci.*, 73, 883, 1984.
60. Potts, R.O. and Guy, R.H., Predicting skin permeability, *Pharm. Res.*, 9, 663, 1992.
61. Guy, R.H., Current status and future prospects of transdermal drug delivery, *Pharm. Res.*, 13, 1765, 1996.
62. Merino, V., Alberti, I., Kalia, Y.N., and Guy, R.H., Transdermal and skin-targeted drug delivery, *J. Cutan. Med. Surg.*, 2, 108, 1997.

63. Aguilera, V., Belaya, M., and Levadny, V., Passive transport of small ions through human stratum corneum, *J. Control. Release*, 44, 11, 1997.
64. Barry, B.W., Novel mechanisms and devices to enable successful transdermal drug delivery, *Eur. J. Pharm. Sci.*, 14, 101, 2001.
65. Geinoz, S., Guy, R.H., Testa, B., and Carrupt, P.A., Quantitative structure–permeation relationships (QSPeRs) to predict skin permeation: a critical evaluation, *Pharm. Res.*, 21, 83, 2004.
66. Prausnitz, M.R., Mitragotri, S., and Langer, R., Current status and future potential of transdermal drug delivery, *Nat. Rev. Drug. Discov.*, 3, 115, 2004.
67. Phipps, J.B., Padmanabhan, R.V., and Lattin, G.A., Iontophoretic delivery of model inorganic and drug ions, *J. Pharm. Sci.*, 78, 365, 1989.
68. Phipps, J.B. and Gyory, J.R., Transdermal ion migration, *Adv. Drug Deliv. Rev.*, 9, 137, 1992.
69. Sage, B.H.J. and Riviere, J.E., Model systems in iontophoresis–transport efficacy, *Adv. Drug Deliv. Rev.*, 9, 265, 1992.
70. Delgado-Charro, M.B. and Guy, R.H., Transdermal iontophoresis for controlled drug delivery and non-invasive monitoring, *S.T.P. Pharma Sci.*, 11, 403, 2001.
71. Kasting, G.B. and Keister, J.C., Application of electrodiffusion theory for a homogeneous membrane to iontophoretic transport through skin, *J. Control. Release*, 8, 195, 1989.
72. Rein, H., Experimental electroosmotic studies on living human skin, *Zeitschrift fuer Biologie*, 81, 125, 1924.
73. Gangarosa, L.P., Park, N.H., Fong, B.C., Scott, D.F., and Hill, J.M., Conductivity of drugs used for iontophoresis, *J. Pharm. Sci.*, 67, 1439, 1978.

74. Hill, J.M., Gangarosa, L.P., and Park, N.H., Iontophoretic application of antiviral chemotherapeutic agents, *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 284, 604, 1977.
75. Gangarosa, L.P., Park, N.H., Wiggins, C.A., and Hill, J.M., Increased penetration of nonelectrolytes into mouse skin during iontophoretic water transport (iontohydrokinesis), *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 212, 377, 1980.
76. Pikal, M.J., Transport mechanisms in iontophoresis. 1. A theoretical model for the effect of electroosmotic flow on flux enhancement in transdermal iontophoresis, *Pharm. Res.*, 7, 118, 1990.
77. Pikal, M.J. and Shah, S., Transport mechanisms in iontophoresis. 2. Electroosmotic flow and transference number measurements for hairless mouse skin, *Pharm. Res.*, 7, 213, 1990.
78. Pikal, M.J. and Shah, S., Transport mechanisms in iontophoresis. 3. An experimental study of the contributions of electroosmotic flow and permeability change in transport of low and high molecular weight solutes, *Pharm. Res.*, 7, 222, 1990.
79. Pikal, M.J., The role of electroosmotic flow in transdermal iontophoresis, *Adv. Drug Deliv. Rev.*, 9, 201, 1992.
80. Marro, D., Guy, R.H., and Delgado-Charro, M.B., Characterization of the iontophoresis permselectivity properties of human and pig skin, *J. Control. Release*, 70, 213, 2001.
81. Kim, A., Green, P.G., Rao, G., and Guy, R.H., Convective solvent flow across the skin during iontophoresis, *Pharm. Res.*, 10, 1315, 1993.
82. Peck, K.D., Srinivasan, V., Li, S.K., Higuchi, W.I., and Ghanem, A.H., Quantitative description of the effect of molecular size upon electroosmotic flux enhancement during iontophoresis for a synthetic membrane and human epidermal membrane, *J. Pharm. Sci.*, 85, 781, 1996.

83. Lin, R.Y., Ou, Y.C., and Chen, W.Y., The role of electroosmotic flow on in vitro transdermal iontophoresis, *J. Control. Release*, 43, 23, 1997.
84. Bath, B.D., White, H.S., and Scott, E.R., Visualization and analysis of electroosmotic flow in hairless mouse skin, *Pharm. Res.*, 17, 471, 2000.
85. Marro, D., Kalia, Y.N., Delgado-Charro, M.B., and Guy, R.H., Contributions of electromigration and electroosmotic to iontophoretic drug delivery, *Pharm. Res.*, 18, 1701, 2001.
86. Cullander, C., Rao, G., and Guy, R.H., Why silver/silver chloride? Criteria for iontophoresis electrodes, in *Prediction of Percutaneous Penetration*, vol. 3B, Brain K.R., James V.J., and Walters K.A., Eds, STS Publishing, Cardiff, 1993, 381.
87. Gay, C.L., Green, P.G., Guy, R.H., and Francoeur, M.L., Iontophoretic delivery of piroxicam across the skin in vitro, *J. Control. Release*, 22, 57, 1992.
88. Ledger, P.W., Skin biological issues in electrically enhanced transdermal delivery, *Adv. Drug Deliv. Rev.*, 9, 289, 1992.
89. Panchagnula, R., Pillai, O., Nair, V.B., and Ramarao, P., Transdermal iontophoresis revisited, *Curr. Opin. Chem. Biol.*, 4, 468, 2000.
90. Costello, C.T. and Jeske, A.H., Iontophoresis: applications in transdermal medication delivery, *Phys. Ther.*, 75, 104–113/563, 1995.
91. Gudeman, S.D., Eisele, S.A., Heidt, R.S., Jr., Colosimo, A.J., and Stroupe, A.L., Treatment of plantar fasciitis by iontophoresis of 0.4% dexamethasone. A randomized, double-blind, placebo-controlled study, *Am. J. Sports Med.*, 25, 312, 1997.
92. Li, L.C., Scudds, R.A., Heck, C.S., and Harth, M., The efficacy of dexamethasone iontophoresis for the treatment of rheumatoid arthritic knees: a pilot study, *Arthritis Care Res.*, 9, 126, 1996.

93. Roques, C.-F., Agents physiques antalgiques: donnees cliniques actuelles: analgesic physical therapy: present clinical data, *Ann. Readapt. Med. Phys.*, 46, 565, 2003.
94. Glass, J.M., Stephen, R.L., and Jacobson, S.C., The quantity and distribution of radiolabeled dexamethasone delivered to tissue by iontophoresis, *Int. J. Dermatol.*, 19, 519, 1980.
95. Neeter, C., Thomee, R., Silbernagel, K.G., Thomee, P., and Karlsson, J., Iontophoresis with or without dexamethasone in the treatment of acute Achilles tendon pain, *Scand. J. Med. Sci. Sports*, 13, 376, 2003.
96. Psaki, C.G. and Carroll, J., Acetic acid ionization; a study to determine the absorptive effect upon calcified tendinitis of the shoulder, *Phys. Ther. Rev.*, 35, 84, 1955.
97. Kahn, J., Acetic acid iontophoresis for calcium deposits, *Phys. Ther.*, 57, 658, 1977.
98. Leduc, B.E., Caya, J., Tremblay, S., Bureau, N.J., and Dumont, M., Treatment of calcifying tendinitis of the shoulder by acetic acid iontophoresis: a double-blind randomized controlled trial, *Arch. Phys. Med. Reh.*, 84, 1523, 2003.
99. *Manual de medicina fisica*, 2da ed., Harcourt Brace, Barc. Esp. 1998
100. Green P, Flanagan M, Shroot B, Gut RH. Iontophoretic drug delivery. En: Walkers KA, Hadgraft J' (Eds) *Pharmaceutical Skin penetration enizancemeni*. New York. Marcel Dekker, 1993; p. 311-333.
101. Johnson C, Schuster S. The patency of sweat ducts in normal looking skin. *Br J Dermatol*, 1970; 83:367.
102. Pikal MJ. Transport mechanisms in iontophoresis. I. A theoretical model for the effect of electroosmotic flow on flux enhancement in transdermal iontophoresis. *Pharm Res*, 1990;721 18-126.
103. Cullander C, Guy RH. Transdermal delivery of peptides and proteins: Routes of delivery: Case studies. *Adv Drug Del Rev*, 1992; 8:291—329.

104. Burnette RR, Ongpipattanakul B. Characterization of the perm selective properties of skin. *J Pharm Sci*, 1987; 76:765—773.
105. Monteiro-Riviere NA, Inman AO, Riviere JE. Identification of the pathway of iontophoretic drug delivery: light and ultrastructural studies using mercuric chloride in pigs. *Pharm Res*, 1994; 11: 111-116.
106. Harris P. iontophoresis: clinical research in musculoskeletal inflammatory conditions. *J Orthop Sports Phlys Ther*, 1982; 4: 109-1 12.
107. Nair V, Pillai O, Poduri R, Panchagnula R. Transdermal iontophoresm. Part 1: 15asic principles and considerations. *Methods (md Fíndings in Experimental and Clinical Pharmacologv*. 1999;21: 139-15 1.
108. Banga AK. Bose S, Ghosh TK. Iontophoresis and electroporation: comparison and contrasts. In *J Pharm*, 1999; 179: 1-19.
109. Riviera JE, Sage B, Williams PL. Effects of vasoactive drugs on trasndermal lidocaiones iontophoresis. *J Pharm Sci*. 1991; 80; 615—620.
110. Ashbum MA, Guathier M, Love G, et al. Iontophoretic administration of 2% lidocaine HCL and 1:100000 epinephrine in humans. *Clin J Pain*, 1997; 13:22-26.
111. Gadsby P. Visualization of the barrier layer through iontophoresis of ferric ions. *Med Instrum*, 1979; 13:281.
112. Leonard M, Creed E, Brayden D, Baird AW. Iontophoresis-enhanced absorptive flux of polar molecules across intestinal tissue in vitro. *Pharm Res*, 2000; 17:476—478.
113. Delgado-Charro MB, Guy RH. Characterisation of convective solvent flow during iontophoresis. *Pharm Res*, 1994; 11:929-935.
114. Pikal NJ. The role of electrosmotic flow in transdermal iontophoresis. *Adv Drug Del Rev*, 1992; 9:201-237.
115. Tyle P. Iontophoretic devices for drug delivery. *Pharm Res*, 1986;3:318-326

116. Cummings J. Iontophoresis. En: Nelson RM, Currier DP (eds). Clinical electrotherapy, Norwalk, Connecticut: Appleton & Lange, 1991.
117. Bertolucci L. Introduction of anti-inflammatory drugs by iontophoreses: a doubleblind study. *J Orthop Sports Phys Ther*, 1982; 4:103.
118. Delacerda FG. A comparative study of three methods of treatment for shoulder girdle myofascial syndrome. *J Orthop Sports Phys Ther*, 1982; 4:51-54.
119. Jacobson S, Stephen R, Sears W. Development of a new drug delivery system (iontophoresis). Salt Lake City. University of Utah, 1980.
120. Molitor H. Pharmacologic aspects of drug administration by ion transfer. The Merk Report, 1943:122-29.
121. O'Malley É, Oester Y. Influence of some physical chemical factors on iontophoresis using radioisotopes. *Arch Phys Med Rehabil*, 1955; 36:310-316.
122. Roques C-F. *Pratique de l'électrothérapie*. Paris. Springer-Verlag, 1997.
123. Murray W, Levine K, Segnifter E. The iontophoresis of C2 esterified glucocorticoids: preliminary report. *Phys Ther*, 1963; 43:579.
124. Henley EJ. Transcutaneous drug delivery: iontophoresis and phonophoresis. *Critical Reviews in Physical and Rehabilitation Medicine*, 1991; 2:139-151.
125. Lawler J C, Davis MJ, Griffith E. Electrical characteristic of the skin: The importance of the surface sheath and deep tissues. *J Invest Dermatol*, 1960; 34:301-308.
126. Okabe K, Tamaguchi H, Kawai Y. New iontophoretic transdermal administration of the beta blocker metoprolol. *J Control Rel*, 1986;4:79-85
127. Chien YW, Lelawongs P, Siddiqui O, et al. Facilitated transdermal delivery of therapeutic peptides and proteins by iontophoretic delivery devices. *J Control Rel*, 1990; 13:263-278-

128. Wearley L, Liu JC, Chein YW. Iontophoretic facilitated transdermal delivery of verapamil (I): In vitro evaluation and mechanistic studies. *J Control Rel*, 1989; 8:237-250.
129. Haak R, Gupta SK. Pulsatile drug delivery from electrotransport therapeuticsystem. En: Gumy R, ed. Pulsatile drug delivery: current applications and future trends. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, 1993; p. 54-56.
130. Saraf S, Dixit VK. Influence of electrical factors on in Vivo iontophoretic delivery of timolol maleate. *Drug Dev Ind Pharm*, 1996; 22:175—199.
131. Lelawongs P, Liu JC, Chien YW. Transdermal iontophoretic delivery of argininevasopresin (II): Evaluation of electrical and Operational factors. *Int J Pharm*, 1990; 61:179-188.
132. Bagniefski T, Bumette R. A comparison of pulsed and continuous current iontophoresis *J Control Rel*, 1990; 11: 113—122.
133. Liu JC, Sun Y, Siddiqui O, Chien YW, Shi WM, Li J. Blood glucose control in diabetic rats by transdermal iontophoretic delivery of insulin. *Int J Pharm*, 1988; 44:197-204.
134. Yoshida NY, Roberts MS. Structure transport relationships in transdermal iontophoresis. *Adv Drug Del Dev*, 1992; 9:239.
135. Crépon F. *Electrophysiothérapie et rééducation fonctionnelle*. Paris: Prison-Roche, 1996.
136. Rioja J, Romo M, Cantalapedra E, et al. Tratamiento de la tendinitis calcificante del hombro mediante iontoforesis con ácido acético y ultrasonidos. *Rehabilitación (Madr)*, 2001; 35:171-174.
137. Howard J, Drake T, Kellog D. Effects of alternating current iontophoresis on drug delivery. *Arch Phys Med Rehabil*, 1995; 76:463—466.

138. Sabbahi M, Costello C, Emran A. A method for reducing skin irritation from iontophoresis. *Phys Ther*, 1994; 74:281-56.
139. Glick E, Snyder-Mackler L. Iontophoresis. En: Robinson AJ, Snyder-Mackler L. (eds) *Clinical electrophysiology and electropysiology testing*. Baltimore, Williams & Wilkins, 1989.
140. Mannheimer JS, Lampe GN. *Clinical transcutaneous electrical nerve stimulation*. Philadelphia: FA Davis, 1984.
141. Petelenz TJ, Buttke JA, Bonds C, et al. Iontophoresis of dexamethasone: laboratory studies. *J controlled Release*, 1992; 20:55-66.
142. Ciccone CHD. Iontophoresis. En: Robinson AJ, Snyder-Mackler L. *Clinical Electrophysiology. Electrotherapy and electrophysiologic testing*. Baltimore, Williams & Wilkins, 1995; p. 333-358.
143. Gangarosa LP, Máhan PE, Ciarlone AE. Pharmacologic management of temporomandibular joint disorders and chronic head and neck pain. *Cranio*, 1991; 9:328-338.
144. Rowbotham MC. Topical analgesic agents. En: Fields HL, Liebesking JC (eds). *Pharmacological approaches to the treatment of chronic pain: new concepts and clinical issues*. Seattle: IASP Press, 1994; 211-229.
145. Rowbotham MC, Davies PS, Fields HL. Topical lidocaine gel relieves postherpetic neuralgia. *Arm Neurol*, 1995; 37:246—253.
146. Ashbum MA, Guathier M, Love G, et al. Iontophoretic administration of 2% lidocaine HCL and 1:100000 epinephrine in humans. *Clin J Pain*, 1997; 13:22-26.
147. Stow PJ, Glynn CJ, Minor B. EMLA cream in the treatment of postherpetic neuralgia: efficacy and pharmacokinetic profile. *Pain*, 1989; 39:301-305.

148. Banta CA. A prospective, non-randomized study of iontophoresis, wrist splinting, and antiinflammatory medication in the treatment of early mild carpal tunnel syndrome. *J Occup Med*, 1994;36:664-68.
149. Hasson SM, Wible CL, Reich M, Barnes WS, et al. Dexamethasone iontophoresis: effect on delayed muscle soreness and muscle function. *Can J Sport Sci*, 1991; 17:8—13.
150. Lancaster T, Silagy C, Gray S. Treatments for postherpetic neuralgia - a systematic review of randomized controlled trials. *Fam Pract*, 1996; 13:84 - 91.
151. Kahn J. Acetic acid iontophoresis for calcium deposits: suggestion from the field. *Am J Phys Ther*. 1992; 72:52-56.
152. Fortin R. Ionisation à l'acide acétique dans le traitement des dépôts calcaires à l'épaule (letter). *Physio Quebec*, 1992; 16:212.
153. Wieder DL. Treatment of traumatic myositis ossificans with acetic acid iontophoresis. *Phys Ther*, 1992; 72:52—56.
154. Psaki C, et al. Acetic acid ionization: a study to determine the absorptive effects upon calcified tendonitis of the shoulder. *Phys Ther Rev*, 1955;35:8
155. Perron M, Malouin F. Acetic acid iontophoresis and ultrasound for the treatment of calcifying tendinitis of the shoulder: a randomized control trial. *Arc/7. Phys Med*
156. Japour CJ, Vohra R. Management of heel pain syndrome with acetic acid iontophoresis. *J Am Podiatr Med Assoc*, 1999; 89:251-257.
157. Tharion G, Bhattacharji S. Aspirin in chloroform as an effective adjuvant in the management of chronic neurogenic pain. *Arch Phys Med Rehabil*, 1997; 78:437-439.
158. King RB. Topical aspirin and chloroform and the relief of pain due to herpes zoster and post-herpetic neuralgia. *Arch Neurol*, 1993; 50:1046-1053.

159. Steen AE, Reeh PW, Kreysel HW, et al. Topical acetylsalicylic acid applied to the skin of herpes zoster patients strongly reduce their acute neuralgia. (Abstract). Abstracts: 8th World Congress on Pain. Seattle: AIASP Press, 1966; 276.
160. De Benedittis G, Besana F, Lorenzetti A. A new topical treatment for acute herpetic neuralgia and postherpetic neuralgia: the aspirin/diethyl ether mixture: an open-label study plus a double-blind controlled Clinic 1 trial. *Pain*, 1992; 48:383-690.
161. De Benedittis G, Lorenzetti A. Topical aspirin/diethyl ether mixture versus indomethacin and diclofenac/diethyl ether mixtures for acute herpetic neuralgia and postherpetic neuralgia: a double-blind crossover placebo-controlled study.
162. Grossi E, Monza GC, Pollavini S. NSAID ionisation in the management of soft tissue rheumatism: role played by the drug, electrical stimulation and suggestion. *Clin Exp Rheumatol*, 1986; 4:256-257.
163. Dubner R. Topical capsaicin therapy for neuropathic pain. *Pain* 1991; 47:247-248.
164. Clarke IMC. Peppering pain. *Lancet*, 1993; 342:1130.
165. Tandan R, Lewis GA, Krusinski PB, et al. Topical capsaicin in painful diabetic neuropathy: controlled study long-term followup. *Diabetes Care*, 1992; 15:8-14.
166. Zang WY, Li Wan Po A. The effectiveness of topically applied capsaicin: a metaanalysis. *Eur J Clin Pharmacol*, 1994; 46:517-522.
167. McCarthy GM, McCarthy DJ. Effect of topical capsaicin in therapy of painful osteoarthritis of the hands. *J Rheumatol*, 1992; 19:604-607.
168. Watson CPN, Tyler KL, Bickers DR, et al. A randomized vehicle-controlled trial of topical capsaicin in the treatment of postherpetic neuralgia. *Clin Ther*, 1993; 15:510-526.

169. Watson CPN, Evans RJ. The postmastectomy pain syndrome and topical capsaicin: a randomized trial. *Pain*, 1992; 51:375-379. Fusco BM, Alessandri M. Analgesic effect of capsaicin in idiopathic trigeminal neuralgia. *Anesth Analg*, 1992; 74:375-377.
170. Gökoglu F, Findikoglu G, Yorgancıoglu ZR, Okumus, M, Ceceli E, Kocaoglu Evaluation of iontophoresis and local corticosteroid injection in the treatment of carpal tunnel syndrome. *Pub Med* [en línea] 2005 Feb [fecha de acceso 23 de abril del 2018]; 84(2): 92-6. URL disponible en <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Evaluation+of+Iontophoresis+and+Local+Corticosteroid+Injection+in+the+Treatment+of+Carpal+Tunnel+Syndrome>
171. Gurcay E, Unlu E, Gurcay AG, Tuncay R, Cakci A ; Assessment of phonophoresis and iontophoresis in the treatment of carpal tunnel syndrome: a randomized controlled trial. *Pub Med* [en línea] 2012 Mar [fecha de acceso 23 de abril del 2018]; 32(3):717-22. URL disponible en <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21153642>
172. Kilic G, Kilic E, Akgul O, Ozgocmen S; Is iontophoresis really an effective modality for the treatment of dactylitis. *Pub Med* [en línea] 2014 Mar [fecha de acceso 25 de abril del 2018]; 17: 226–228. URL disponible en <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24576283>
173. Yarrobino TE 1, Kalbfleisch JH, Ferslew KE, PC Panus; Lidocaine iontophoresis mediates analgesia in lateral epicondylalgia treatment. *Pub Med* [en línea] 2006 Sep; [Fecha de acceso 25 de abril 2018] 11 (3): 152 60; URL disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Lidocaine+iontophoresis+mediates+analgesia+in+lateral+epicondylalgia+treatment>
174. Fathy AA; Iontophoresis Versus Cyriax-Type exercises in Chronic Tennis Elbow among industrial workers. *Pub Med* [en línea] 2015 Sep; [Fecha de acceso 25 de abril 2018];7(5): 1277-1283; URL disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4590564/>

175. Steven R. Niedermeier, Nisha Crouser, Amy Speeckaert, and Kanu S. Goyal A Survey of Fellowship-Trained Upper Extremity Surgeons on Treatment of Lateral Epicondylitis. Pub Med [en línea] 2018 Apr; [Fecha de acceso 22 de abril 2018]; 1:15; URL disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Steven+R.+Niedermeier%2C+Nisha+Crouser%2C+Amy+Speeckaert%2C+and+Kanu+S.+Goyal>
176. Baktir S, Razak Ozdincler A, Kaya Mutlu E, Bilsel K; The short-term effectiveness of low-level laser, phonophoresis, and iontophoresis in patients with lateral epicondylitis. Pub Med [en línea] 2018 Feb; [Fecha de acceso 22 de abril 2018] pii: S0894-1130(17)30232-6; URL disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Baktir+S%2C+Razak+Ozdincler+A%2C+Kaya+Mutlu+E%2C+Bilsel+K>
177. Neeter C, Thomee R, Silbernagel KG, Thomee P, Karlsson J.; Iontophoresis with or without dexamethazone in the treatment of acute Achilles tendon pain.; Pub Med [en línea] 2003 Dic; [Fecha de acceso 26 de abril 2018]; 13(6):376-82;URL disponible en <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14617059>
178. Osborne HR, Allison GT; Treatment of plantar fasciitis by LowDye taping and iontophoresis: short term result of a double blinded, randomised; placebo controlled clinical trial of dexamenthasone and acetic acid.; Pub Med [en línea] 2006 Jun; [Fecha de acceso 27 de abril 2018]; (6):545-9 URL disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Treatment+of+plantar+fasciitis+by+LowDye+taping+and+iontophoresis%3A+short+term+results+of+a+double+blinded%2C+randomised%2C+placebo+controlled+clinical+trial+of+dexamethasone+and+acetic+acid>
179. J.A. Fernández Romeo; Iontoforesis en lesiones deportivas; Rev. Iberoam Fisioter Kinesiol. 2009; 12(1):20–27
180. Roger Lee Kilfoil Jr, Garry Shtofmakher, Gregory Taylor, Jessica Botvinick: Acetic acid iontophoresis for the treatment of insertional Achilles tendonitis. Pub Med [en línea] 2014 Jul; [Fecha de acceso 29 de abril 2018]; pii: bcr2014206232 URL

- disponible en:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Roger+Lee+Kilfoil+Jr%2C+Garry+Shtofmakher%2C+Gregory+Taylor%2C+Jessica+Botvinick>
181. Justin H. Rigby, Brett B. Mortensen, David O. Draper; Wireless Versus Wired Iontophoresis for Treating Patellar Tendinopathy: A Randomized Clinical Trial; Pub Med [en línea] 2015 Nov; [Fecha de acceso 30 de abril 2018]; 50(11):1165-73. URL disponible en:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Justin+H.+Rigby%2C+Brett+B.+Mortensen+%2CDavid+O.+Draper>
182. Issei Takeuchi, Kohta Fukuda, Shiori Kobayashi, Kimiko Makino; Transdermal delivery of estradiol-loaded PLGA nanoparticles using iontophoresis for treatment of osteoporosis; Pub Med [en línea] 2016 Nov; [Fecha de acceso 30 de abril 2018]; 25; 27(5):475-483. URL disponible en:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Issei+Takeuchi%2C+Kohta+Fukuda%2C+Shiori+Kobayashi%2C+Kimiko+Makino>
183. J.H. Vranken, M.G.W. Dijkgraaf, M.R. Kruisa, N.T.; Iontophoretic administration of S (+)-ketamine in patients with intractable central pain: a placebo-controlled trial. Pub Med [en línea] 2018 Nov; [Fecha de acceso 01 de mayo 2018]; (1-2):224-31; URL disponible en
[https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Iontophoretic+administration+of+S\(+\)-ketamine+in+patients+with+intractable+central+pain%3A+A+placebo-controlled+trial](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Iontophoretic+administration+of+S(+)-ketamine+in+patients+with+intractable+central+pain%3A+A+placebo-controlled+trial)
184. Dhaval R. Kalaria, Mayank Singhala, Vandana Patravale, Virginia Merino, Yogeshvar N. Kalia; Simultaneous controlled iontophoretic delivery of pramipexole and rasagiline in vitro and in vivo: Transdermal polypharmacy to treat Parkinson's disease; Pub Med [en línea] 2018 Feb; [Fecha de acceso 17 de abril 2018]; pii: S0939-6411(17)31365-6; URL disponible en:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Simultaneous+controlled+iointophoretic+delivery+of+pramipexole+and+rasagiline+in+vitro+and+in+vivo%3A+Transdermal+polypharmacy+to+treat+Parkinson%E2%80%99s+disease>

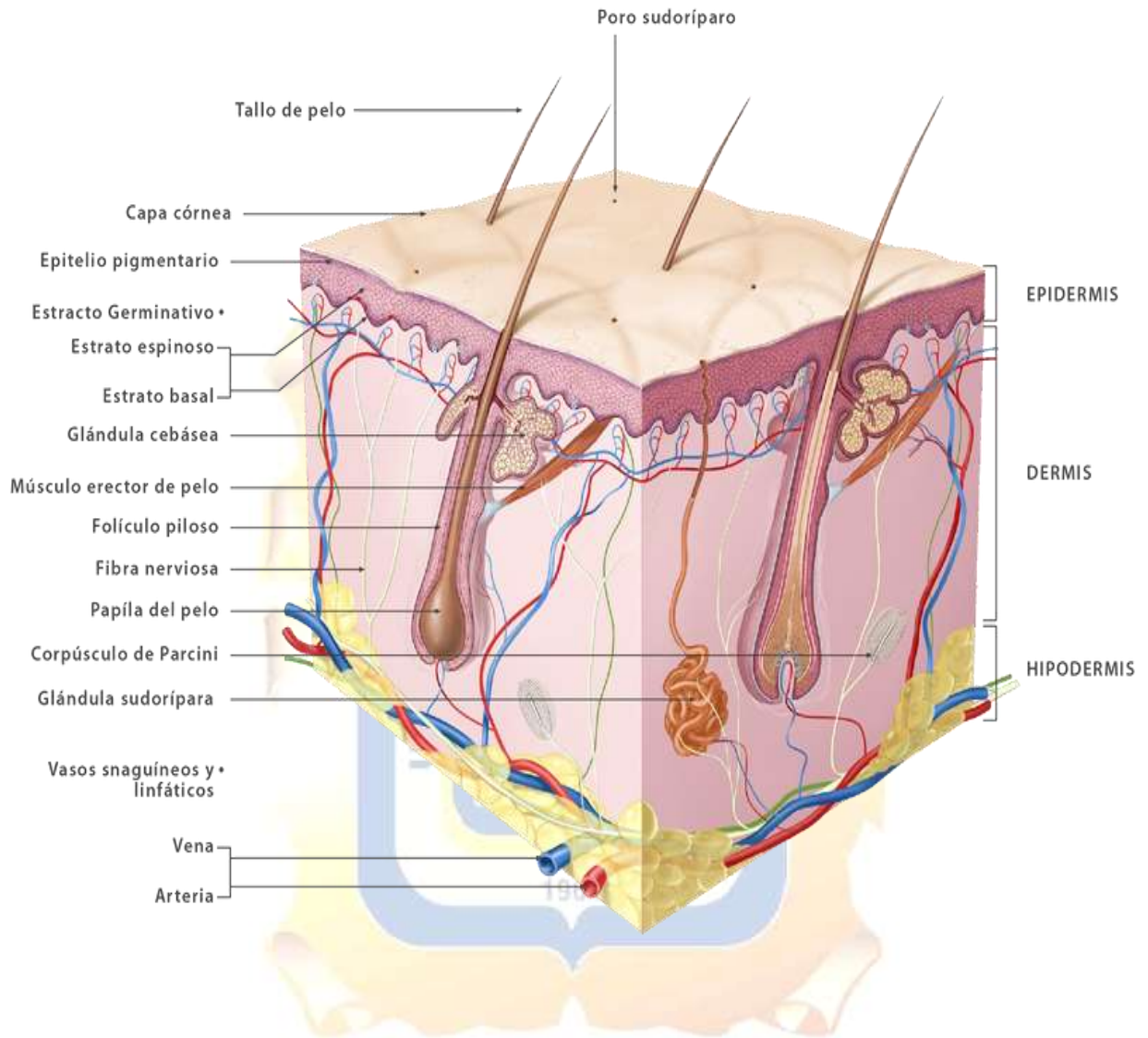
185. Ajay K. Banga, Sagarika Bose, Tapash K. Ghosh; Iontophoresis and electroporation: comparisons and contrasts; Pub Med [en línea] 1999 Mar; [Fecha de acceso 23 de abril 2018]; 1; 179 (1): 1-19 URL disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Iontophoresis+and+electroporation%3A+comparisons+and+contrasts>
186. Ozawa A , Haruki Y , Iwashita K , Sasao Y , Miyahara M , Sugai J , Matsuyama T , Iizuka M , Kawakubo Y , Nakamori M , Ohkido M.; Follow-up of clinical efficacy of iontophoresis therapy for postherpetic neuralgia (PHN). Pub Med [en línea] 1999 Jan; [Fecha de acceso 22 de abril 2018]; 26(1):1-10. URL disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10063205>
187. Jia-You Fang, Tsong-Long Hwang, Yaw-Bin Huang, Yi-Hung Tsai; Transdermal iontophoresis of sodium nonivamide acetate. V. Combined effect of physical enhancement methods; Pub Med [en línea] 2000 Mar; [Fecha de acceso 27 de abril 2018]; 20; 235(1-2):95-105.URL disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Jia-You+Fang%2C+Tsong-Long+Hwang%2C+Yaw-Bin+Huang%2C+Yi-Hung+Tsai>
188. Gurney B , Wascher D , Eaton L , Benesh E , Lucak J; The effect of skin thickness and time in the absorption of dexamethasone in human tendons using iontophoresis. ; Pub Med [en línea] 2008 May; [Fecha de acceso 27 de abril 2018]; 38(5):238-45.;URL disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Gurney+B+%2C+Wascher+D+%2C+Eaton+L+%2C+Benesh+E+%2C+Lucak+J>
189. Craig T Hartrick, Jeffrey Abraham, Li Ding; Ease-of-care from the physical therapists' perspective comparing fentanyl iontophoretic transdermal system versus morphine intravenous patient-controlled analgesia in postoperative pain management. ; Pub Med [en línea] 2016 Nov; [Fecha de acceso 27 de abril 2018]; 5(6):529-537; URL disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Craig+T+Hartrick%2C+Jeffrey+Abraham%2C+Li+Ding>

190. Amin Kordi Yoosefinejad, Alireza Motealleh, Keramatollah Abbasnia; The immediate effects of lidocaine iontophoresis using interferential current on pressure sense threshold and tactile sensation. ; Pub Med [en línea] 2016; [Fecha de acceso 29 de abril 2018]; 7(3):163-9.; URL disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Amin+Kordi+Yoosefinejad%2C+Alireza+Motealleh%2C++Keramatollah+Abbasnia>
191. Bivek Chaulagain, Ankit Jain, Ankita Tiwari, Amit Verma, Sanjay K. Jain; Passive delivery of protein drugs through transdermal route. ; Pub Med [en línea] 2016 Jan; [Fecha de acceso 23 de abril 2018]; 29:1-16.;URL disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Bivek+Chaulagain%2C+Ankit+Jain%2C+Ankita+Tiwari%2C+Amit+Verma%2C+Sanjay+K.+Jain>
192. Babar Iqbal, M Pharm, Javed Ali, M Pharm, Sanjula Baboota; Recent advances and development in epidermal and dermal drug deposition enhancement technology; Pub Med [en línea] 2018 Feb; [Fecha de acceso 19 de abril 2018] URL disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Recent+advances+and+development+in+epidermal+and+dermal+drug+deposition+enhancement+technology>
193. Lemos CN, Cubayachi C, Dias K, Mendonça JN, Lopes NP, Cardoso Furtado NAJ, Lopez RFV; Iontophoresis-stimulated silk fibroin films as a peptide delivery system for wound healing. ; Pub Med [en línea] 2018 Apr; [Fecha de acceso 15 de abril 2018] (17)31415-7; URL disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Camila+Nunes+Lemos%2C+Camila+Cubayachi%2C+Karina+Dias>
194. Sabine Szunerits, Rabah Boukherroub; Heat: A Highly Efficient Skin Enhancer for Transdermal Drug Delivery. Pub Med [en línea] 2018 Feb; [Fecha de acceso 13 de abril 2018] 15; 6:15.; URL disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Heat%3A+A+Highly+efficient+Skin+enhancer+for+Transdermal+Drug+Delivery>

ANEXOS



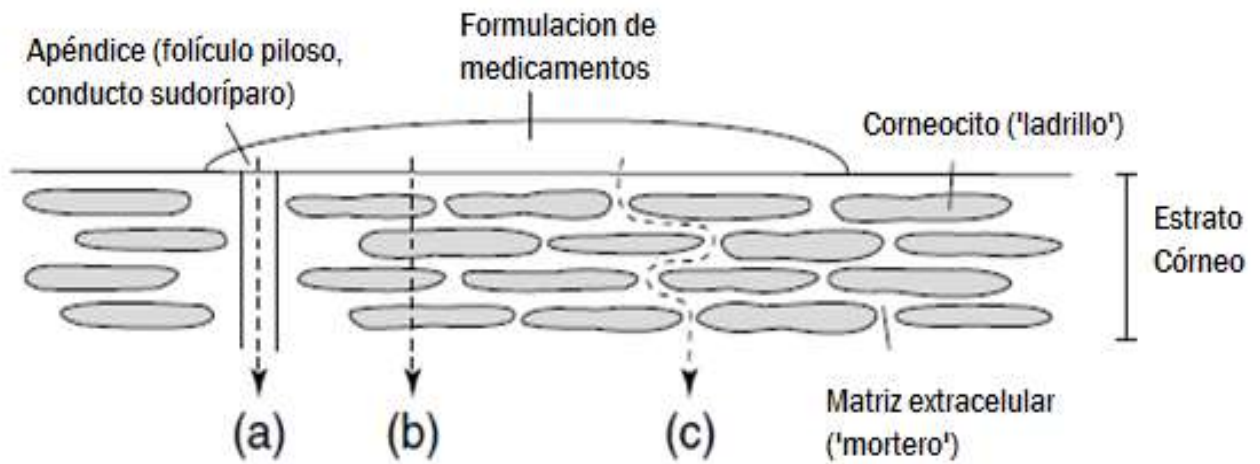
ANEXO 1:



Una representación diagramática de la estructura de la piel humana en sección transversal. La epidermis está compuesta del estrato córneo y la epidermis viable.

Referencia: <https://blogs.ugto.mx/enfermeriaenlinea/unidad-didactica-5-sistema-tegumentario/>

ANEXO 2:



Vías de permeación del fármaco en la piel (estrato córneo mostrado)

- La ruta apéndice
- La ruta transcelular
- La ruta extracelular tortuosa.

Referencia: Nina Dragicevic Howard I. Maibach Editors Percutaneous Penetration Enhancers Chemical Methods in Penetration Enhancement Drug Manipulation Strategies and Vehicle Effects

ANEXO 3:

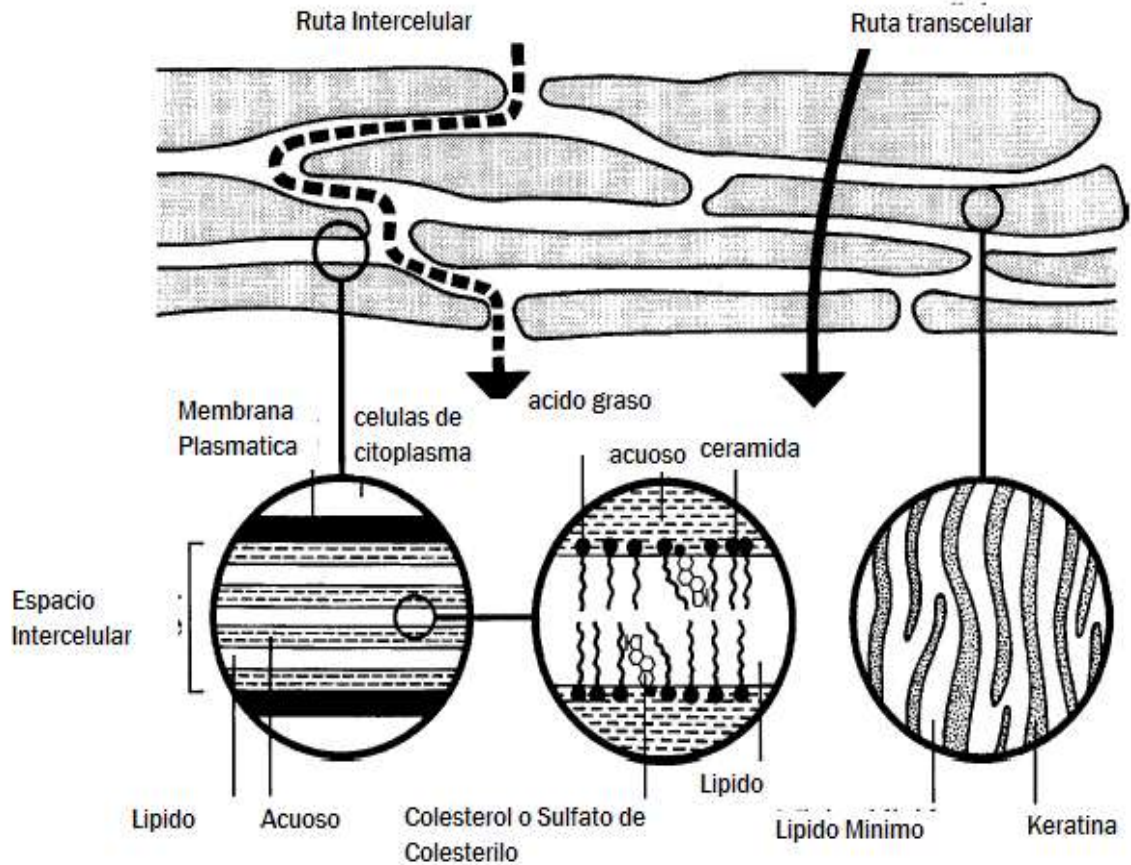
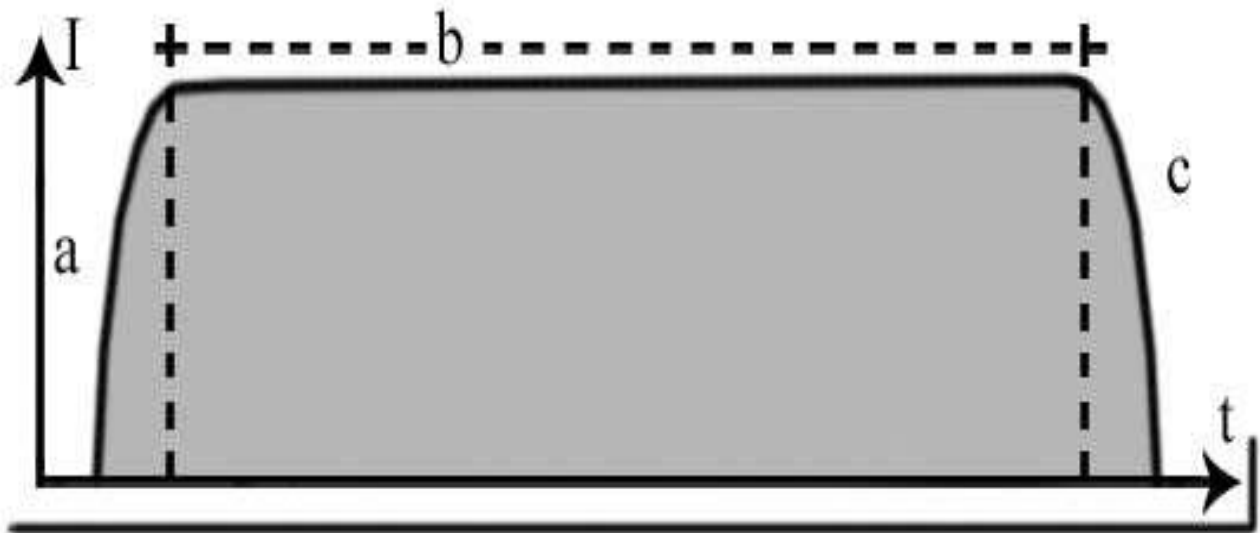


Diagrama simplificado del estrato córneo y dos microrutas de penetración del fármaco.

Referencia: Penetration Enhancer Classification - Brian W. Barry

ANEXO 4:

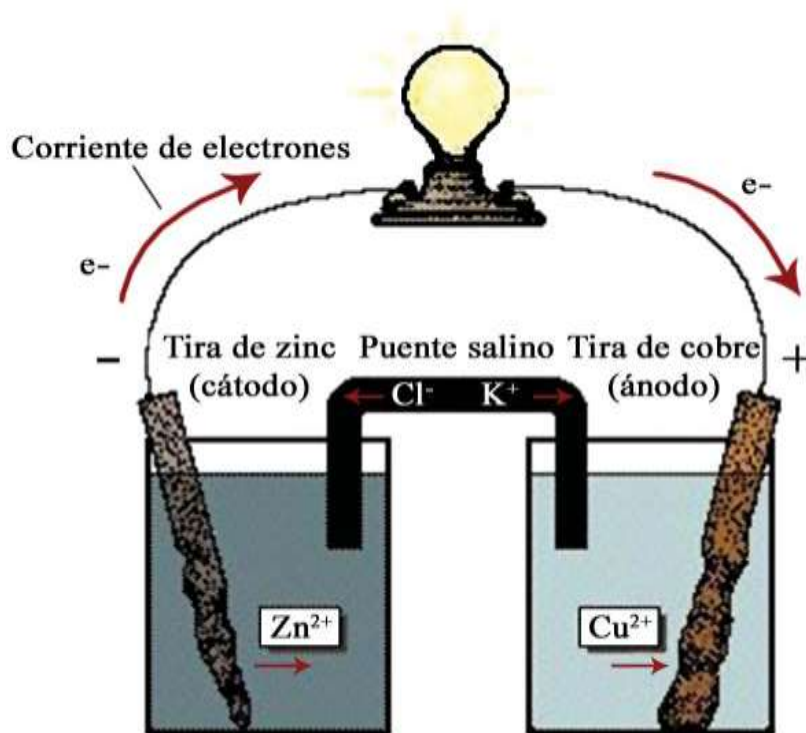


Esquema de la corriente galvánica.

- Fase de cierre del circuito, donde la intensidad (I) sube progresivamente.
- Fase de estado (meseta) donde la corriente permanece constante en el tiempo (t).
- Fase de apertura del circuito, donde la corriente desciende progresivamente hasta el valor cero.

Referencia: Agentes Terapeuticos Dr.Jorge E. Martin Cordero

ANEXO 5:



Funcionamiento de una pila electroquímica o pila voltaica. Al colocar una tira de zinc y una tira de cobre en una disolución diluida de ácido sulfúrico, el zinc, que es un reductor, se oxida fácilmente, pierde electrones y los iones zinc positivos se liberan en la disolución, mientras que los electrones libres que quedan en la varilla de zinc, luego pasan al electrodo de metal (cobre) colocado en la disolución. Los electrones que están en este circuito fluirán hacia la disolución, donde serán atrapados por los iones hidrógeno positivo del ácido diluido. La combinación de iones y electrones produce gas hidrógeno, que aparece como burbujas en la superficie del electrodo. La reacción de la varilla de zinc y el ácido sulfúrico produce así una corriente en el circuito externo que se puede percibir en la bombilla.

Referencia: Agentes Terapeuticos Dr.Jorge E. Martin Cordero

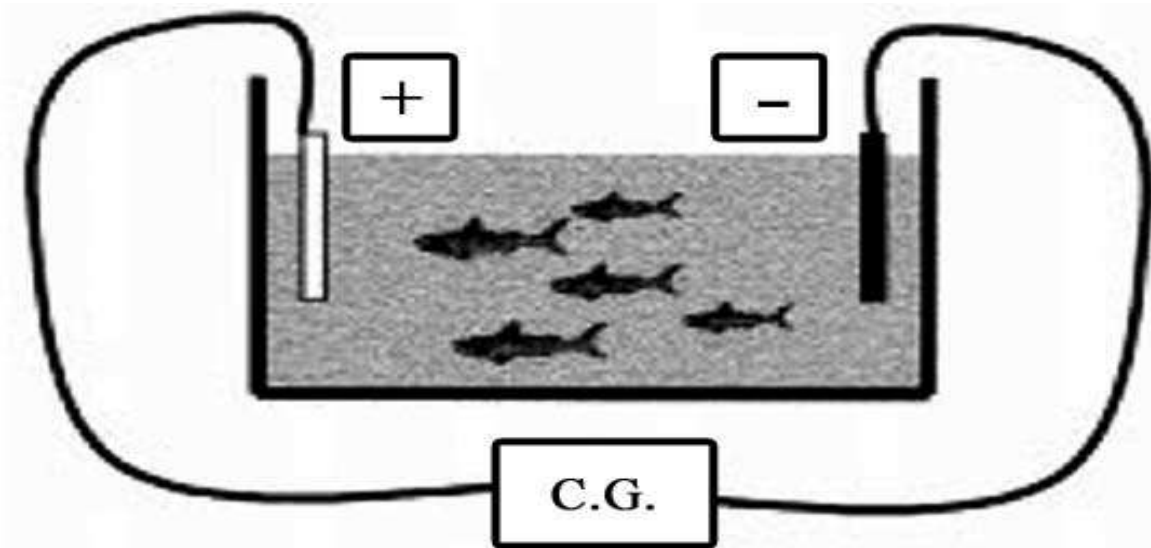
ANEXO 6:

Relación entre algunas de las reacciones que se producen debajo de cada electrodo

Polo o electrodo	Ánodo (+)	Cátodo (-)
pH	Bajo	Alto
Tipo de reacción	Acida	Alcalina
Tipo de quemadura	Por acido	Por álcalis
Reacción electrolítica	Oxidación	Reducción
Migración de iones	Anafórica	Cataforica
Aumenta la concentración	Ca (Cl)	K(Na)
Reacción de los vasos	Vasoconstricción	Vasodilatación
Permeabilidad de membranas	Disminuida	Aumentada
Reacción de plasma	Coagulación	Licuefacción
Actividad metabólica	Baja	Alta
Reacción de la colinesterasa	Aumentada	Disminuida
Acción general hística	Sedante	Excitante

Referencia: Agentes Terapeuticos Dr.Jorge E. Martin Cordero

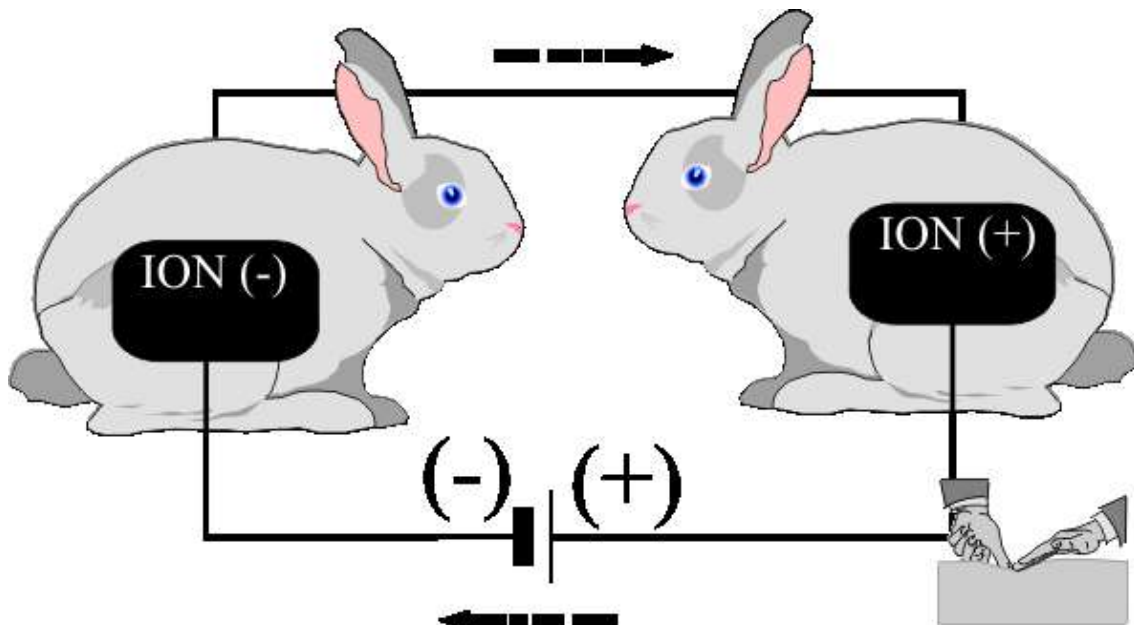
ANEXO 7:



Galvanización descendente o galvanonarcosis según Leduc. Este científico colocó en dos extremos opuestos de una pecera sendos electrodos de un circuito de galvanización. Aplicó la corriente y observó que los peces se manifestaban inquietos y nerviosos hasta que todos quedaban orientados con la cabeza hacia el electrodo positivo (ánodo) y la cola hacia el negativo (cátodo) y en esta posición permanecían como paralizados.

Referencia: Agentes Terapeúticos Dr. Jorge E. Martín Cordero

ANEXO 8:

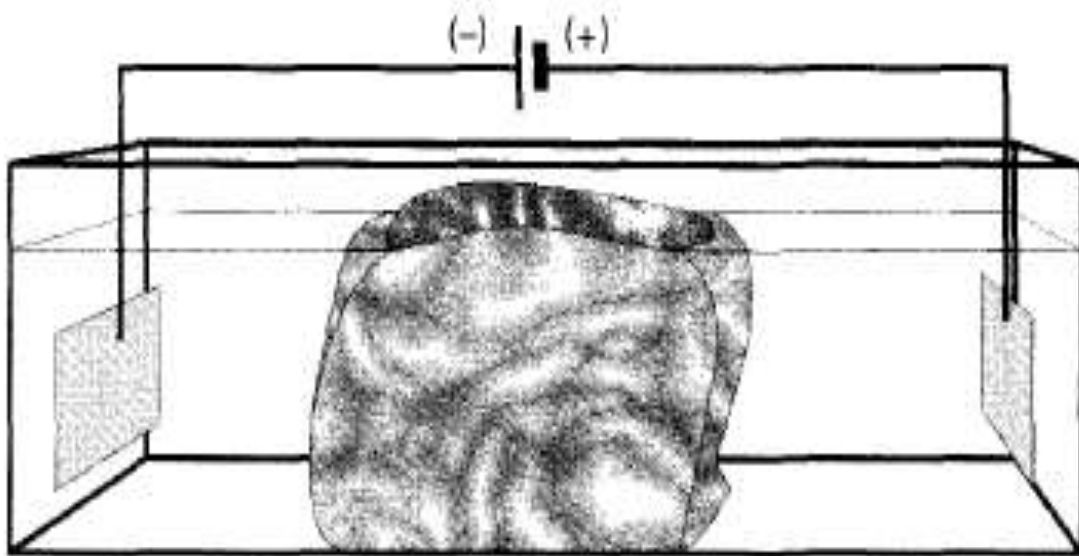


Si bajo el electrodo [-] se impregna la gamuza con Cianuro, este conejo muere con los síntomas propios de envenenamiento por cianuro. Si se invierte la polaridad sin cambiar las disoluciones, ninguno de los conejos sufre daños, debido a que el nuevo sentido de la corriente impide la entrada de ambas sustancias.

Si bajo el electrodo [+] se impregna la gamuza con estricnina, este conejo muere con los síntomas propios de envenenamiento por estricnina.

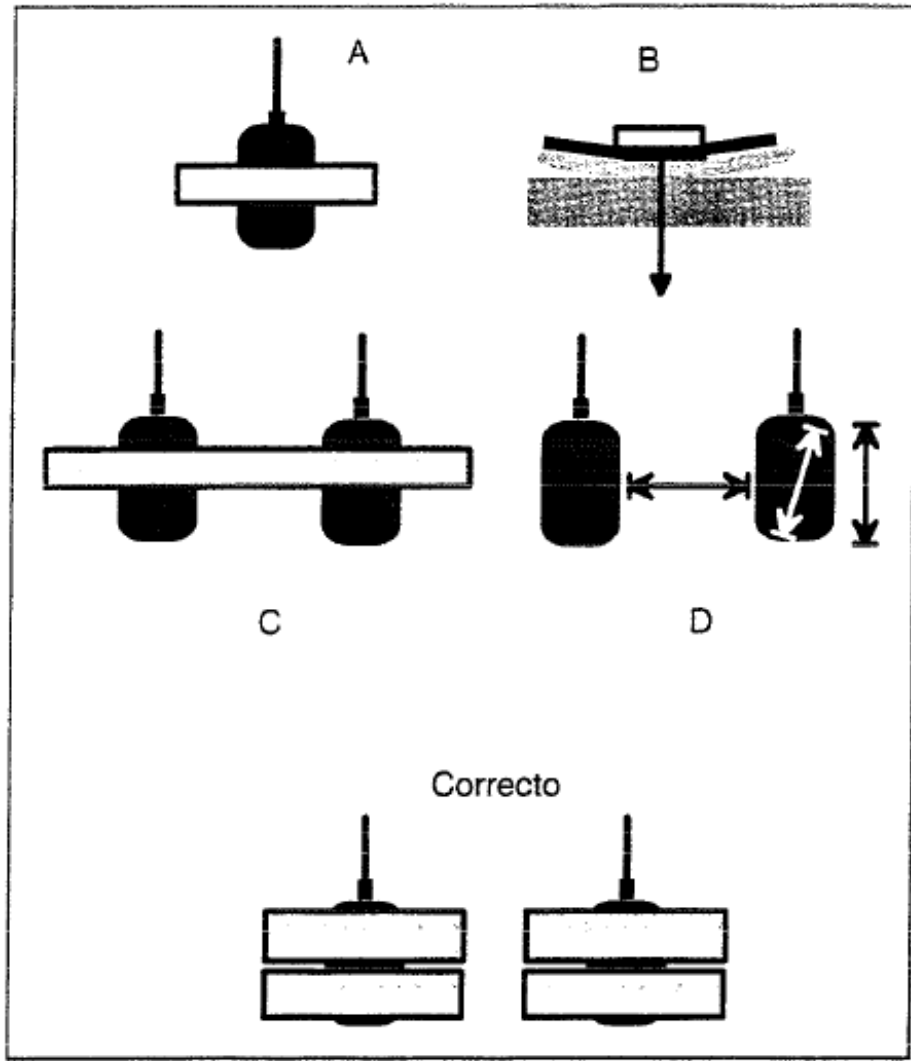
Referencia: Electroterapia en fisioterapia Rodríguez Martín 2da Edición

ANEXO 9:



Referencia: Electroterapia en fisioterapia Rodríguez Martín 2da Edición

ANEXO 10:



Colocación y fijación incorrecta (A, B, C) y correcta de los electrodos con cinta, El par tiene que estar separado, por lo menos, la medida de la diagonal o del lado más largo del electrodo mayor (D).

Referencia: Analgesia por medios físicos DR. Juan Plaja