

## TERAPÉUTICA DERMATOLÓGICA

# Iontoforesis: definición y aplicaciones en dermatología

Ariel Hasson y Katherine Barria

Unidad Docente Asociada Dermatología. Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago. Chile.

La aplicación tópica de fármacos para el tratamiento de las enfermedades dermatológicas es una forma de terapia ampliamente establecida. Sin embargo, la piel constituye una barrera efectiva, especialmente su capa más externa, el estrato córneo<sup>1,2</sup>. Por esta razón, el transporte pasivo a través de esta capa es difícil, en especial para sustancias que están cargadas, grandes o que no sean lipofílicas, propiedades características de muchos medicamentos disponibles en el mercado<sup>1</sup>.

Debido a esto, el transporte transdérmico asistido eléctricamente se ha convertido en una atractiva alternativa para el transporte local o sistémico de las sustancias<sup>1,3</sup>. El transporte asistido eléctricamente consiste en la introducción de sustancias a través de la piel usando una fuerza electromotora. Las moléculas cruzan la barrera según el campo eléctrico utilizado, ya sea mediante técnicas de iontoforesis, electroósmosis, iontohidrocinesis, electroporación y electroincorporación<sup>2</sup>.

El método más estudiado y el que más interés ha despertado es el de la iontoforesis. De esta manera, se han desarrollado tratamientos para distintas afecciones dermatológicas, entre ellas la hiperhidrosis palmoplantar, la neuralgia postherpética, el acné cicatrizal, el herpes simple, el cáncer cutáneo, entre otras, además de utilizarse en procedimientos de anestesia tópica (tablas I y II). La iontoforesis también ha sido un recurso ampliamente utilizado en la investigación de la patogenia de distintas enfermedades.

Para comprender este mecanismo, Riviere y Heit plantean que una unidad iontoforética consta de soluciones dadoras y receptoras limitadas por una membrana, a través de la que se genera un gradiente de voltaje por conexión de un ánodo y un cátodo a una fuente de voltaje<sup>2,3</sup>.

Correspondencia: Dr A. Hasson.  
Unidad Docente Asociada Dermatología.  
Pontificia Universidad Católica.  
Avda. Vicuña Mackenna. 4686 Macul, Santiago. Chile.  
Correo electrónico: dermat@med.puc.cl

## VÍAS DE PENETRACIÓN DE LA PIEL

El transporte de sustancias por iontoforesis depende de varios factores, entre ellos, las propiedades físicas del soluto (cargas iónicas, concentración, estructura química, conductividad, pH de la solución dadora); factores eléctricos (densidad y naturaleza de la corriente, naturaleza de los electrodos, duración del tratamiento) y factores fisiológicos (región de la piel, densidad de apéndices, edad, sexo, raza, hidratación, disminución de lípidos y permeabilidad de la piel)<sup>4</sup>.

La vía de penetración aún no está bien dilucidada. Algunos estudios realizados *in vitro*, en piel de ratón sin pelo, demostraron que el mayor transporte se realizó en los apéndices. Otros estudios han demostrado la inducción de poros en la piel. De acuerdo con esta teoría, el potencial eléctrico aplicado a través del estrato córneo reorientaría los polipéptidos  $\alpha$ -helicoidales de queratina en una disposición paralela, permitiendo la formación del poro<sup>3</sup>. También existe evidencia experimental de transporte inter e intracelular, incrementándose el acceso de iones y agua a través de las láminas lipídicas intercelulares<sup>2</sup>.

Con respecto a la recuperación de las propiedades de la piel normal, en el estudio *in vivo* en ratones sin pelo de Turner et al se puso de manifiesto una recuperación completa de la piel 24 h después de una iontoforesis de 2 h<sup>5</sup>.

## Efectos adversos y contraindicaciones

En general, la iontoforesis es un procedimiento bien tolerado por los pacientes, con efectos adversos leves o transitorios. Entre ellos, se han comunicado prurito, eri-

TABLA I. Aplicaciones más comunes de la iontoforesis en dermatología<sup>9,10,32</sup>

ENFERMEDAD O PROCEDIMIENTO	SUSTANCIA APLICADA
Acné cicatrizal	Tretinoína 0,025%, estiol
Herpes simple	Idoxiuridina 0,1%, viradavina monofosfato
Estomatitis herpética	Acetonida de triamcinolona (40 mg/ml)
Neuralgia postherpética	Vincristina 0,01%, vinblastina 0,01% Indometacina, corticoides, bloqueadores de calcio
Hiperhidrosis palmoplantar	Agua, anticolinérgicos
Cáncer cutáneo	Cisplastino, bleomicina
Anestesia tópica	Lidocaína con o sin adrenalina

TABLA II. Otras aplicaciones de la iontoforesis en dermatología<sup>3,31</sup>

ENFERMEDAD	SUSTANCIA APLICADA
Escaras de quemaduras	Penicilina
Paroniquia complicada	Antibióticos y antiinflamatorios
Úlceras venosas en pacientes diabéticos	Cinc 0,1 mol/l
Siringomas	Tatuaje de tinta negra aplicada con iontoforesis más láser
Esclerodermia	Hialuronidasa
Verrugas plantares	Ácido salicílico
Cacinosi <i>cutis</i>	Ácido acético
Escaras	Ungüento yodado

tema y urticaria transitoria, calor o frío local, dolor punzante, prurito, vesiculación, disestesias, xerosis, fisuración y sensación de quemadura<sup>6-10</sup>.

Las contraindicaciones al tratamiento son el embarazo, el uso de marcapasos y los implantes ortopédicos metálicos, procesos infecciosos o algún tipo de solución de continuidad en la piel expuesta<sup>11</sup>.

### Técnica de la iontoforesis

Se debe usar un estimulador de baja frecuencia o de un galvanizador en corriente constante con una intensidad máxima de 15 a 25 mA y dos electrodos estándar de goma conductora. Se limpia la zona a tratar con alcohol, el cual debe dejarse evaporar; luego se empapa el medicamento a utilizar en gasas estériles y sobre éstas se aplica el electrodo. La polaridad del electrodo dependerá del medicamento.

Las primeras sesiones deben ser de prueba para comprobar la tolerancia del paciente a la técnica. Para evitar efectos adversos importantes, la densidad de energía no debe ser mayor de 0,1 mA/cm<sup>2</sup>. La duración del tratamiento debe ser la necesaria para la introducción del medicamento, según la ley de Faraday. Sin embargo, se debe partir de manera progresiva, con 5 min en la primera sesión, aumentando de 5 en 5 min, hasta aproximarse al tiempo teórico ideal.

## APLICACIONES TERAPÉUTICAS DE LA IONTOFORESIS

### Hiperhidrosis palmoplantar

La iontoforesis se ha convertido en uno de los métodos no invasivos más efectivos, seguros y con una buena relación coste-efectividad para el tratamiento de la hiperhidrosis. Se trata de la electrólisis de un «golpe de agua», produciendo anhidrosis de la extremidad<sup>12</sup>.

En 1936, Ichihashi et al usaron soluciones de atropina, formaldehído, histamina con iontoforesis, demostrando que la sudación de las palmas disminuía. Sin embargo, posteriormente se observó que no era necesario agregar sustancias ionizables al agua y que un simple generador galvánico podría ser empleado para aliviar la hiperhidrosis en un 85% de los pacientes afectados<sup>6</sup>. Después de un período inicial de 10-12 tratamientos, los cuales pueden continuarse hasta tener resultados satisfactorios, se requiere terapia de mantenimiento una vez cada 1-4 semanas. Con este propósito, se han diseñado artefactos operados con batería para permitir mantener la terapia domiciliaria<sup>12</sup>.

También se ha estudiado para el eccema dishidróico palmar donde, si bien no hay diferencia en el tiempo que tarda en mejorar entre el grupo tratado con iontoforesis y el control, existe una importante diferencia estadística en el tiempo libre de recidiva<sup>7</sup>.

A pesar de que la iontoforesis con agua es un método ampliamente reconocido y difundido, existen algunos estudios con otras sustancias como, por ejemplo, anticolinérgicos. En el estudio de Jui-Lung et al, el grado de alivio y el tiempo de remisión fueron mayores con los anticolinérgicos, pero posterior a la iontoforesis de és-

tos se aplicó cloruro de aluminio tópico, el cual produce cambios estructurales en la glándula, sudorípara; es decir, no se están comparando sólo dos sustancias administradas iontoforéticamente<sup>8</sup>.

Esta técnica también ha sido usada con buenos resultados en la hiperhidrosis compensatoria del síndrome de Ross (tríada de pupilas tónicas, arreflexia e hipo o anhidrosis)<sup>13</sup>.

### Anestesia tópica en dermatología

La iontoforesis es un método efectivo de anestesia en distintos procedimientos dermatológicos<sup>3,9,10</sup> (tabla III), además de otros procedimientos no dermatológicos, como la colocación de catéteres intravenosos<sup>10</sup>.

Se ha comparado la eficacia de la lidocaína al 4% aplicada con iontoforesis con la inyección de lidocaína al 2% y la administración tópica de lidocaína al 4%. Aunque la iontoforesis produjo un tiempo de anestesia de menor duración (promedio, 14,5 min), comparado con la inyección (promedio, 22,2 min), fue un método efectivo, de igual profundidad anestésica y sin tener que pinchar al paciente<sup>9</sup>.

Greenbaum y Bernstein compararon la eficacia de la iontoforesis de lidocaína al 10% con adrenalina con EMLA (mezcla eutéctica de anestésicos locales), concluyendo que ambos métodos fueron efectivos comparados con el control. Sin embargo, la iontoforesis tuvo efecto en menor tiempo (30 min) comparado con EMLA (60 min)<sup>14</sup>.

### Neuralgia postherpética

Se han estudiado distintas sustancias para el manejo de la neuralgia postherpética (NPH). Dowd et al<sup>15</sup> utilizaron vincristina al 0,01% aplicada con iontoforesis en una hora durante 20 días seguidos, demostrando una mejoría del dolor en un 40% de los pacientes y mantenimiento del alivio en un 30% a los tres meses de seguimiento. Sin embargo, no hubo diferencias con el grupo control tratado con placebo, por lo que los resultados podrían reflejar la evolución natural de la NPH o, posiblemente, algún beneficio de la iontoforesis misma. También se ha estudiado el efecto del uso de corticoides, demostrándose alivio del dolor hasta grados tolerables para el paciente en un 60-90% de los casos, lo que se mantendría durante largos períodos<sup>16</sup>. Ozawa et al<sup>17</sup> estudiaron la eficacia de la iontoforesis de metilprednisolona y lidocaína, objetivando una disminución del dolor en un 90% de los pacientes, que se mantuvo en un seguimiento de 4 años. También se ha estudiado la efectividad de indometacina, vinblastina al 0,01% y de distintos bloqueadores del calcio, como verapamilo, diltiazem y nicardipino, con respuesta favorable<sup>18</sup>.

TABLA III. Procedimientos quirúrgicos realizables con anestesia tópica mediante iontoforesis

Biopsia con afeitado de nariz
Dermoabrasión, cauterización
Electrocoagulación de telangiectasias
Láser para manchas color vino oporto
Inyecciones

### Iontoforesis en las cicatrices atróficas del acné

La iontoforesis se ha utilizado en el tratamiento de las cicatrices atróficas del acné aplicando gel de tretinoína al 0,025%, mediante la utilización de 3 mA de corriente directa. Dicho estudio demostró una disminución de la profundidad de las cicatrices en un 94% de los pacientes, notándose los efectos a partir de la octava semana del tratamiento. La apreciación subjetiva de la firmeza de la piel y de la disminución del tamaño de los poros mejoró en un 47 y 55%, respectivamente, a partir de la novena semana, confirmándose a los 6 y 12 meses posteriores al tratamiento. También se ha usado estriol, 2 veces a la semana durante 3 meses, que ha demostrado mejoría en un 93% de los pacientes<sup>19</sup>.

### Tratamiento iontoforético del herpes simple y en la estomatitis aftosa

En el año 1979 ya se comunicaban buenos resultados en el herpes oral simple recurrente<sup>3</sup>. Posteriormente, Boxhall y Frost obtuvieron mejores resultados con la aplicación de idoxiuridina al 0,1% presentándose un rápido alivio del dolor y una disminución en el tiempo de curación del 70%<sup>20</sup>. Hanley-Cohn y Hausfeld aplicaron idoxiuridina al 0,1% dentro de las 48 h posteriores al comienzo de las lesiones herpéticas, obteniendo una respuesta positiva en 26 de los 28 pacientes tratados<sup>21</sup>.

Gangarosa et al utilizaron viradavina monofosfato, disminuyendo el número de días con costras a 2,4; asimismo, los títulos virales en las placas fueron menores a las 24 h. En cambio, aciclovir, aplicado bajo las mismas condiciones, demostró una disminución de los días de costra a 5,2, y los títulos virales decrecieron a las 48 h<sup>22</sup>.

Lekas trató con éxito la fase prodrómica de la estomatitis herpética en 5 pacientes con iontoforesis de solución de acetónida de triamcinolona (40 mg/ml). Éstos experimentaron alivio del dolor en forma inmediata. También fue tratado un paciente con lesiones posteriores a la etapa prodrómica, necesitando 36 h para experimentar alivio de su sintomatología<sup>3</sup>.

### Iontoforesis en el tratamiento del cáncer

Se ha observado mejoría visual en las lesiones de pacientes con carcinoma de células basales (CCB) tratados con iontoforesis de cisplastino aplicado intralesionalmente, con la posterior aplicación de pulsos eléctricos (electroporación), lo que aumenta la concentración intralesional del fármaco, comparado con la inyección intravenosa de ésta<sup>23</sup>. La electroquimioterapia con bleomicina intratumoral también ha sido más efectiva en el tratamiento de neoplasias cutáneas, como CCB, melanoma maligno, carcinoma de células escamosas y en el sarcoma de Kaposi<sup>24</sup>.

### Iontoforesis de corticoides

Múltiples estudios han tratado de demostrar la permeabilidad de los corticoides a través de la piel y la manera de optimizarla. Se han buscado excipientes que aumenten su absorción, como es el caso de las ciclodextrinas, polisacáridos de alto peso molecular insolubles en agua,

que aumentan la solubilidad acuosa y la estabilidad del fármaco, incrementando su disponibilidad en el sitio de acción<sup>25</sup>. Por otra parte, se ha estudiado la ventaja de aplicar iontoforéticamente algún medicamento junto con hidrocortisona, con el objetivo de disminuir los efectos adversos locales, como la irritación de la piel<sup>26</sup>.

### Uso de la iontoforesis en investigación

Dentro de la investigación, la iontoforesis ha tenido múltiples aplicaciones, entre ellas, la iontoforesis de histamina ha sido un modelo útil, no invasivo y libre de efectos no deseados para el estudio de enfermedades dermatológicas como, por ejemplo, la patogenia de NPH<sup>27</sup> y la dermatitis atópica<sup>28</sup>. Otra sustancia usada es la pilocarpina, utilizándose en estudios de dermatitis atópica y vitiligo<sup>29</sup>.

### CONCLUSIONES Y COMENTARIOS

La iontoforesis es una forma de tratamiento con resultados prometedores. Por esta razón, y dado que el estrato córneo es una barrera efectiva, se debe seguir investigando sobre sus usos y beneficios en terapéutica, especialmente en fármacos tan importantes como los corticoides en afecciones como la alopecia areata y los hemangiomas. Además, ha demostrado ser una herramienta útil y segura en la investigación de la patogenia de enfermedades dermatológicas.

Se debe tratar de optimizar la técnica buscando excipientes y vehículos que aumenten el transporte a través de la piel, como el caso de las ciclodextrinas<sup>25</sup> y del ácido oleico<sup>30</sup>. Éste facilita el transporte a través del estrato córneo por alterar la estructura laminar de los lípidos, acción que es incrementada cuando se asocia a la iontoforesis.

Por otra parte, no sólo se han encontrado utilidades con terapias tópicas, sino que también se han llevado a cabo múltiples estudios en terapias sistémicas, incluso se habla de la iontoforesis reversa. Dado que la iontoforesis es un proceso simétrico donde puede haber transporte bidireccional de iones a través de la piel, existe la posibilidad de obtener información bioquímica sin tener una muestra de sangre. En este sentido, la aplicación que más interés ha recibido es la monitorización de la glucosa en los pacientes diabéticos<sup>1</sup>.

En resumen, la iontoforesis es una forma de terapia que debe seguir siendo utilizada y estudiada, dados los buenos resultados y seguridad que ha demostrado hasta el momento.

### BIBLIOGRAFÍA

- Merino V, Kalia Y, Guy H. Transdermal therapy and diagnosis by iontophoresis. *Trends Biotechnol* 1997;15:288-90.
- Riviere J, Heit M. Electrically-assisted transdermal drug delivery. *Pharm Res* 1997;14:687-97.
- Kassan D, Lynch A, Stiller M. Physical enhancement of dermatologic drug delivery: iontophoresis and phonophoresis. *J Am Acad Dermatol* 1996;34:657-66.
- Hirvonen J, Guy R. Iontophoretic delivery across the skin: electroosmosis and its modulation by drug substances. *Pharm Res* 1997;14:1258-63.
- Turner N, Kalia Y, Guy R. The effect of current on skin barrier function in vivo: recovery kinetics post-iontophoresis. *Pharm Res* 1997;14:1252-7.
- Stolman L. Treatment of hyperhidrosis. *Dermatol Clin* 1998;16: 863-9.

7. Greenbaum SS, Bernstein EF, Wollina U, Uhlemann C, et al. Therapie der Hyperhidrosis mittels Leitungswasseriontophorese. Positive Effekte auf Abheilungszeit und Rezidivfreiheit bei Hand-Fuss-Ekzemen. *Hautarzt* 1998;49:109-13.
8. Shen JL, Lin GS, Li WM. A new strategy of iontophoresis for hyperhidrosis. *J Am Acad Dermatol* 1990;22:239.
9. Lener E, Bucalo B, et al. Topical anesthetic agents in dermatologic surgery. A review. *Dermatol Surg* 1997;23:673-83.
10. Zempsky W, Anand K, et al. Lidocaine iontophoresis for topical anesthesia before intravenous line placement in children. *J Pediatr* 1998;132:1061-3.
11. Murphy R, Harrington CI. Iontophoresis should be tried before other treatments. *BMJ* 2000;321:702-3.
12. Hashmonai M, Kopelman D, Assalia A. The treatment of the primary hyperhidrosis: a review. *Surg Today* 2000;30:211-8.
13. Reinauer S, Schauf G, Hölzle E. Ross syndrome: treatment of segmental compensatory hyperhidrosis by a modified iontophoretic device. *J Am Acad Dermatol* 1993;28:308-12.
14. Comparison of iontophoresis of lidocaine with a eutectic mixture of lidocaine and prilocaine (EMLA) for topically administered local anesthesia. *J Dermatol Surg Oncol* 1994;20:579-83.
15. Dowd NP, Day F, et al. Iontophoretic vincristine in the treatment of postherpetic neuralgia: a double-blind, randomized, controlled trial. *J Pain Symptom Manage* 1999;17:175-80.
16. Gangarosa L, Ozawa A, et al. Iontophoresis for enhancing penetration of dermatologic and antiviral drugs. *J Dermatol* 1995;22:865-75.
17. Ozawa A, Haruki Y, et al. Follow-up of clinical efficacy of iontophoresis therapy for postherpetic (PHN). *J Dermatol* 1999;26:1-10.
18. Ikebe H, Miyagawa A, et al. The effect of iontophoresis with several Ca channel blockers for PHN patients. *Masui* 1995;44:428-33.
19. Schmidt JB, Donath P, et al. Tretinoin-iontophoresis in atrophic acne scars. *Int J Dermatol* 1999;38:149-53.
20. Boxhall M, Frost J. Iontophoresis and herpes labialis. *Med J Aust* 1984;140:686-7.
21. Henley-Cohn J, Hausfeld J. Iontophoretic treatment of oral herpes. *Laryngoscope* 1984;94:118-21.
22. Gangarosa L, Thompson B, et al. Iontophoresis of vidarabine monophosphate for herpes orolabialis. *J Infect Dis* 1986;154:930-4.
23. Sersa G, Stabuc B, et al. Electrochemotherapy with cisplatin: potentiation of local cisplatin antitumor effectiveness by application of electric pulses in cancer patients. *Eur J Cancer* 1998;34:1213-8.
24. Heller R, Jaroszeski M, et al. Treatment of cutaneous and subcutaneous tumors with electrochemotherapy using intralesional bleomycin. *Cancer* 1998;83:148-57.
25. Chang SL, Banga AK. Transdermal iontophoretic delivery of hydrocortisone from cyclodextrin solutions. *J Pharm Pharmacol* 1998;50:635-40.
26. Cormier M, Chao S, et al. Effect of transdermal iontophoresis codelivery of hydrocortisone on metoclopramide pharmacokinetics and skin-induced reactions in human subjects. *J Pharm Sci* 1999;88:1030-4.
27. Baron R, Saguer M. Mechanical allodynia in postherpetic neuralgia: evidence for central mechanisms depending on nociceptive C-fiber degeneration. *Neurology* 1995;45:563-5.
28. Heyer G, Hornstein O, Handwerker H. Skin reactions and itch sensation induced by epicutaneous histamine application in atopic dermatitis and controls. *J Invest Dermatol* 1989;93:492-6.
29. Kato F, Saga K, et al. Pilocarpine-induced cholinergic sweat secretion compared with emotional sweat secretion in atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 1999;140:1110-3.
30. Jiang SJ, Hwang SM, et al. Structural and functional effects of oleic acid and iontophoresis on hairless mouse stratum corneum. *J Invest Dermatol* 2000;114:64-70.
31. Park HJ, Lim SH, et al. Temporary tattooing followed by q-switched alexandrite laser for treatment of syringomas. *Dermatol Surg* 2001;27:28-30.
32. Kennard CD, Whitaker DC. Iontophoresis of lidocaine for anesthesia during pulsed dye laser treatment of port-wine stains. *J Dermatol Surg Oncol* 1992;18:487-94.