

Ventajas del uso de la iontoforesis para la administración transdérmica de analgésicos

Celia Gomis, Bárbara Sánchez-Dengra, Marival Bermejo, Isabel González-Álvarez, Marta González-Álvarez.

Departamento de Ingeniería. Área de Farmacia y Tecnología Farmacéutica. Universidad Miguel Hernández.

Resumen

El dolor crónico es el más difícil de manejar a nivel terapéutico por la necesidad de mantener unos niveles plasmáticos de fármaco durante periodos de tiempo muy prolongados. Para el tratamiento del dolor crónico se emplean los fármacos analgésicos por diferentes vías. Las vías de administración utilizadas habitualmente presentan inconvenientes y por ello la industria farmacéutica investiga la administración de analgésicos por vías alternativas. En concreto, la vía transdérmica es una de las vías estudiadas pero presenta limitaciones debido al difícil acceso de los fármacos a través de la barrera cutánea. Sin embargo, la técnica de iontoforesis abre nuevas posibilidades terapéuticas para el manejo del dolor, pues permite obtener concentraciones estables del fármaco, y es cómoda para el paciente.

La iontoforesis presenta la ventaja de evitar la restricción de movilidad, ofreciendo una eficacia y seguridad elevada y mayor tiempo para el cuidado del paciente. Los fármacos que han demostrado ser aptos para su administración mediante esta técnica son, el fentanilo, indometacina, diclofenaco y celecoxib. A su vez, se han obtenido concentraciones mayores de estos fármacos al ser aplicados mediante iontoforesis. Y el sistema transdérmico de fentanilo (STI) ha resultado ser eficaz y cómodo, y satisfacer las necesidades de los pacientes.

Palabras clave

Vía transdérmica, Analgésicos, Iontoforesis, STI.

Conflicto de intereses

Este artículo no presenta conflicto de interés.

Summary

Chronic pain is the most difficult to manage therapeutically due to the need to maintain plasma levels of the drug for very long periods of time. For the treatment of chronic pain, analgesic drugs are used in different ways.

The routes of administration commonly used have drawbacks and therefore the pharmaceutical industry investigates the administration of analgesics by alternative routes. Specifically, the transdermal route is one of the routes studied but has limitations due to the difficult access of drugs through the skin barrier. However, the iontophoresis technique opens up new therapeutic possibilities for pain management, as it allows stable concentrations of the drug to be obtained, and is comfortable for the patient.

Iontophoresis has the advantage of avoiding mobility restriction, offering high efficacy and safety and longer patient care. The drugs that have been shown to be suitable for administration using this technique are fentanyl, indomethacin, diclofenac and celecoxib.

In turn, higher concentrations of these drugs have been obtained when applied by iontophoresis. And the transdermal fentanyl system (STI) has proven to be effective and comfortable, and meet the needs of patients.

Key words

Transdermal route, Analgesics, Iontophoresis, STI.

Conflict of interests

This article does not present a conflict of interest.

1. El dolor

Se puede definir el dolor como “una experiencia sensorial y emocional desagradable, asociada con un daño tisular, real o potencial”. Dentro del dolor, se pueden diferenciar diferentes tipos y subtipos atendiendo a diferentes características.

El dolor puede clasificarse según diferentes categorías: la duración, la fisiopatología, la etiología, el sistema afectado y la intensidad del dolor, como se muestra en la tabla 1.

Tabla 1 Tipos de dolor atendiendo a diferentes criterios (*Clasificación Del Dolor*, n.d.)

CRITERIO	TIPOS	
DURACIÓN	Dolor agudo	
	Dolor crónico	
FISIOPATOLOGÍA	Dolor nociceptivo	Dolor somático
		Dolor visceral
	Dolor neuropático	
	Dolor nociplástico	
ETIOLOGÍA	Dolor oncológico	
	Dolor no oncológico	
SISTEMA	Músculo-esquelético	
AFECTADO	Nervioso	
INTENSIDAD	Intenso – Moderado	
	- Leve	

Atendiendo a la duración:

Se diferencian dos tipos de dolor, dolor agudo y dolor crónico. El dolor agudo es un síntoma de una enfermedad, presenta una duración no superior a 3 meses y persiste únicamente durante el proceso de curación. Su intensidad es proporcional a la gravedad de la lesión y presenta buena respuesta al tratamiento. En cambio, el dolor crónico es la enfermedad en sí misma y presenta una duración superior a 3 meses. Su intensidad no es proporcional a la gravedad de la lesión o enfermedad, y es un dolor permanente que presenta baja respuesta al tratamiento.

Atendiendo a la fisiopatología:

Se diferencian el dolor nociceptivo, el dolor neuropático y el dolor nociplástico. El dolor nociceptivo surge de la actividad producida en las vías neuronales, y es secundaria a un estímulo nocivo. Es muy común en dolores crónicos y se subdivide en dos tipos: dolor somático, que proviene de tejidos que forman la estructura del cuerpo; y dolor visceral, que su origen proviene de órganos internos. Por otro lado, se encuentra el dolor neuropático, que surge de una lesión o enfermedad demostrable, que produce cambios en el sistema de conducción del dolor, de manera que este se amplifica. Y, por último, se encuentra el dolor nociplástico, que es un tipo de dolor que aparece sin evidencia de daño tisular o enfermedad, donde se produce un procesamiento anómalo y aumentado de las señales del dolor y una disminución de las vías inhibitorias.

Atendiendo a la etiología:

Se diferencian el dolor oncológico del no oncológico. El dolor oncológico puede ser secundario a la enfermedad, a los tratamientos oncológicos, o a los efectos de la enfermedad. Puede producir dolor irruptivo, que es un agravamiento del dolor añadido al dolor de base. En cambio, el dolor no oncológico es un dolor benigno que abarca todos los dolores no secundarios a un proceso oncológico ni a sus tratamientos.

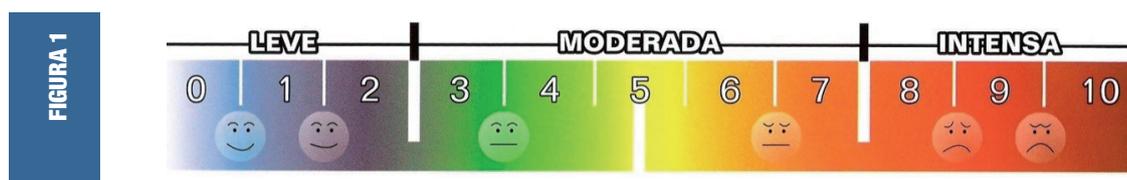
Atendiendo al sistema afectado:

Se puede producir un dolor a nivel del sistema nervioso o a nivel del sistema musculoesquelético, dependiendo del sistema afectado.

Atendiendo a la intensidad:

Para conocer la intensidad del dolor es fundamental basarse en la información proporcionada por el paciente, la cual es subjetiva. Por ello se creó la Escala Visual Analógica (EVA) (figura 1), que se trata de

Figura 1. Escala Visual Analógica (EVA – Escala Visual Analógica Da Dor – L’a Sensitive, n.d.).



una línea que representa diferentes intensidades de dolor, en la que un extremo representa la ausencia de dolor y el otro el dolor más insoportable. En función de los resultados, se clasifica como dolor: leve, moderado o intenso.

De todos los tipos de dolor recogidos en la tabla 1, el dolor crónico requiere una atención especial, ya que el paciente necesita mantener los niveles terapéuticos de fármacos analgésicos de forma continua y durante periodos largos de tiempo. El presente trabajo, se centrará en estudiar la mejor forma de mantener los niveles terapéuticos de estos fármacos y así aliviar el dolor en los pacientes que lo sufren, evitando a su vez en mayor o menor medida los efectos adversos asociados a los tratamientos.

2. Los analgésicos

Para tratar los diferentes tipos de dolor, y más concretamente el dolor crónico, se emplean los

analgésicos, que pueden ser diferenciados en dos grupos distintos: antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) y opioides. Estos se diferencian principalmente en su mecanismo de acción y en la intensidad del efecto analgésico que producen.

Dependiendo de la intensidad del dolor y del escalón en el que se encuentre el paciente, según la escala analgésica de la OMS que se muestra en la tabla 2, elegiremos un grupo farmacéutico u otro.

Estos fármacos están indicados para tratar síndromes articulares, como artritis reumatoide, artrosis y osteoartritis. También se emplea para tratar dolores postoperatorios, de intensidad de moderada a grave, traumatismos, dismenorreas, cefaleas y fiebre entre otros. Además, lo opioides son empleados en urgencias médicas y quirúrgicas y en enfermedades terminales.

Tabla 2. Escala analgésica de la OMS. (Puebla Díaz, 2005).

ESCALA ANALGÉSICA DE LA O.M.S.			
Escalón I	Escalón II	Escalón III	Escalón IV
Analgésicos no opioides	Opioides débiles	Opioides potentes	Métodos invasivos ±
±	±	±	Coanalgésicos
Coanalgésicos	Coanalgésicos	Coanalgésicos	
-----	±	±	
Paracetamol	Escalón I	Escalón II	
AINEs	-----	-----	
	Codeína	Morfina	
	Tramadol	Oxicodona	
		Fentanilo	
		Metadona	
		Buprenorfina	

Vías habituales para la administración de fármacos analgésicos

La administración de analgésicos se puede realizar por varias vías. En primer lugar, se encuentra la vía oral, que es la vía más utilizada para la administración de todo tipo de fármacos, incluidos los analgésicos, pues es la vía más fisiológica y cómoda para el paciente. Se emplea para tratar a pacientes ambulatorios, pero no está indicada cuando se necesita una analgesia rápida o en pacientes con alteraciones gastrointestinales, ya que puede producir toxicidad y es difícil predecir la eficacia terapéutica. También, se encuentra la vía transmucosa, que se utiliza para tratar el dolor irruptivo y presenta la ventaja de obtener efecto a los 15 minutos de administración. La vía rectal, en cambio, presenta una absorción tardía e irregular, pero con la ventaja de que evita el metabolismo hepático. Con la vía inhalatoria, se obtiene un efecto y eliminación rápidos, pero presenta una biodisponibilidad entre 10 – 20%.

La vía parenteral es una alternativa esencial para la administración de analgésicos. se puede administrar analgesia por vía subcutánea, intramuscular e intravenosa, que se encuentran dentro de la vía parenteral. Se emplea en procesos posoperatorios y es una buena opción cuando la vía oral está comprometida. Se pueden detectar niveles plasmáticos del fármaco incluso 24 horas después de la retirada. Con la vía subcutánea es posible obtener una buena analgesia de manera cómoda, al igual que con la vía intramuscular, pero no son vías de primera elección. Los fármacos administrados por vía intravenosa presentan una biodisponibilidad del 100%, de manera que se obtiene efecto analgésico de forma rápida, con el inconveniente de que presenta mayores efectos adversos por permitir concentraciones elevadas en sangre. Otras vías minoritarias son la vía intratecal y epidural, que son empleadas en dolores agudos, como los producidos en el parto, ya que permiten disminuir la dosis y localizar mejor la zona de acción.

Por último, se encuentra la vía transdérmica, que es empleada para administrar fármacos analgésicos para el tratamiento del dolor crónico, es cómo

da para el paciente y se obtienen concentraciones estables durante 48 - 72 horas.

3. La vía transdérmica en la administración de fármacos

Las vías de administración existentes a través de la piel son la vía tópica, que produce una acción a nivel local, y la vía transdérmica, que produce efecto a nivel sistémico. La administración a nivel local implica la aplicación del fármaco sobre la piel directamente, cuya finalidad es el tratamiento local de alteraciones de la piel, el mantenimiento de la estética y protección frente a agente externos. En cambio, el tratamiento a nivel sistémico implica introducir una sustancia a la circulación sanguínea, lo cual producirá una acción mayor y más prolongada en el tiempo.

Para la administración de fármacos por la vía transdérmica debemos encontrar un equilibrio entre el fármaco, el excipiente y la piel. Para lo cual debemos tener en cuenta una serie de factores biológicos y fisicoquímicos:

- Biológicos (Mengatto, 2010):
 - o Características de la piel: el estado de esta, su hidratación y la extensión en la que se aplica la fórmula, la edad del paciente y la presencia o no de lesiones cutáneas.
- Fisicoquímicos:
 - o Principio activo (PA): peso molecular del fármaco, concentración de la formulación, frecuencia de aplicación y tiempo de exposición.
 - o Lipofilia/hidrofilia: influye en la afinidad relativa que presenta el soluto por el vehículo, que puede evaluarse mediante el coeficiente de partición. Fármacos más lipófilos atravesarán mejor la barrera de la piel.
 - o Vehículo (Fernández Jimenez, 2018; Mengatto, 2010): permite al fármaco llegar a la circulación sistémica, no debe ser tóxico, ni irritante, debe ser químicamente

Tabla 3. Ventajas y desventajas de la vía transdérmica.

VENTAJAS	DESVENTAJAS
Evita daños del analgésico en la mucosa gastrointestinal	Es una vía de administración cara
Evita la degradación del fármaco en el medio digestivo	No es generalizable a todos los grupos de fármacos
Evita el efecto de primer paso hepático	Puede irritar la piel
Permite obtener niveles constantes de fármaco en la sangre	Puede producir reacciones alérgicas o de hipersensibilidad
Evita los riesgos de la vía intravenosa	La piel supone un factor limitante de la absorción
Permite la discontinuidad de la administración	
Evita un ambiente fisiológico cambiante	
Presenta rápida absorción sin variabilidad interindividual	

estable, no presentar actividad farmacológica y ser aceptable cosméticamente.

- Solubilidad: los líquidos o sustancias en solución son absorbidos más fácilmente que los materiales secos.
- pH: la proporción ionizada del fármaco depende de su pka y del pH del medio; y solo la forma no ionizada del fármaco será capaz de atravesar la membrana lipídica.

Por otro lado, la vía transdérmica presenta una serie de ventajas y desventajas que se muestran en la tabla 3 (Fernández Jimenez, 2018; Mengatto, 2010).

Problemas asociados a la administración de analgésicos por vía transdérmica.

En cuanto a la administración de analgésicos, se está investigando la vía transdérmica, pues es una de las mejores vías para tratar el dolor crónico y disminuir los efectos adversos asociados a otras vías mencionadas anteriormente.

Entre los problemas asociados a los fármacos analgésicos encontramos que algunos principios activos presentan baja biodisponibilidad cuando son administrados y otros que producen numerosos efectos adversos asociados a la vía de administración o al tratamiento. Por otro lado, muchos de ellos experimentan metabolismo de primer paso

hepático, que provoca que la biodisponibilidad del fármaco disminuya. Es por ello que hoy en día se encuentran en estudio diferentes vías de administración alternativas, como la vía transdérmica, y a su vez métodos para aumentar la permeabilidad de ciertos fármacos. Pues no todos presentan una biodisponibilidad elevada cuando se administran por esta vía, ya que la piel, por su función barrera opone resistencia a la penetración de fármacos.

Generalmente se emplean pomadas, geles tópicos o parches de liberación prolongada para la administración de fármacos analgésicos por vía transdérmica, pero estas formulaciones convencionales no permiten alcanzar niveles terapéuticos a nivel plasmático. Los trabajos de investigación actuales pretenden aumentar la concentración de fármaco en sangre, de manera que obtengamos concentraciones plasmáticas efectivas, evitando el efecto de primer paso hepático, y a su vez disminuyendo los efectos adversos asociados a otras vías.

Las estrategias que se pueden emplear para aumentar la absorción de estos fármacos por vía transdérmica son, el uso de promotores de la absorción, el empleo de profármacos y el uso de sistemas transdérmicos eléctricos. Los profármacos son derivados de fármacos, terapéuticamente inactivos, que mediante transformación química o enzimática vuelven a convertirse en fármacos activos una vez introducidos en el organismo y permiten incrementos modestos en los valores de permeabilidad. Las estrategias físicas resultan más efectivas para incrementar el acceso de fármacos al torrente sanguíneo. En este sentido se han desarrollado sistemas transdérmicos eléctricos,

como iontoforesis, sonoforesis o electroporación, que emplean una corriente de baja intensidad que facilita el paso de fármacos a través del estrato córneo.

Para que un fármaco pueda ser administrado mediante los sistemas transdérmicos eléctricos y dicha administración resulte efectiva, deben tener alta liposolubilidad, presentar bajo grado de ionización y un peso molecular bajo, pues estas características favorecen el paso del fármaco a través de la piel

Entre los fármacos analgésicos que presentan más problemas para ser administrados por vía transdérmica, se encuentran los AINEs tópicos. La biodisponibilidad de estos fármacos varía entre el 5-15% de la obtenida mediante la administración sistémica y no presenta una relación proporcional entre la exposición sistémica del fármaco y su respuesta analgésica. De la misma forma ocurre con algunos opioides como la morfina, lo cual probablemente se deba a su escasa liposolubilidad y su alto grado de ionización, que hace que resulte más difícil atravesar la barrera hematoencefálica. Esta variación también puede ser debida a otros factores como el origen del dolor, las características de la piel en el momento de la aplicación y del tejido musculo-esquelético del paciente (Flores et al., 2012). Por otro lado, el fentanilo, es un opioide que administrado por vía transdérmica presenta una biodisponibilidad reducida, concretamente del 50%, que hace que resulte complicado obtener niveles terapéuticos en sangre.

Estos son los factores que crean la necesidad de buscar alternativas para la administración de fármacos analgésicos, mediante métodos que incrementen su absorción y mantengan concentraciones más estables del fármaco. En este trabajo nos centraremos en la iontoforesis como técnica principal para la administración de fármacos analgésicos por vía transdérmica para el tratamiento del dolor crónico.

La buprenorfina y la metadona, junto con el fentanilo, son ejemplos de fármacos empleados para el tratamiento del dolor crónico que pueden ser administrados fácilmente por la vía transdérmica mediante estas técnicas, ya que presentan en ma-

yor o menor medida las características necesarias para ser administrados por esta vía (*Clasificación de Los Analgésicos: Opioides clásicos*, n.d.).

La iontoforesis como método alternativo a otras vías

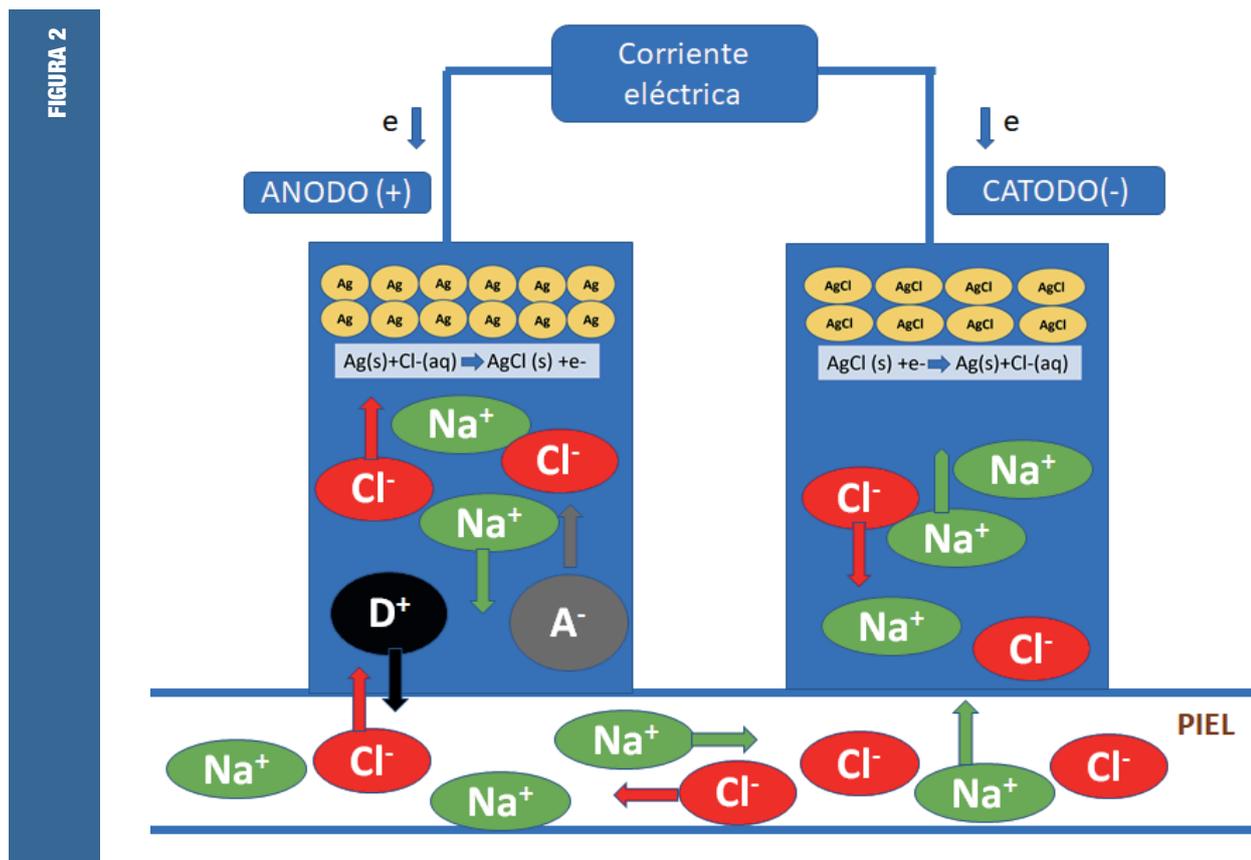
La iontoforesis es una técnica electroterápica no invasiva que consiste en la administración de sustancias medicamentosas por vía transcutánea mediante el paso de moléculas cargadas, para lo cual es necesario hacer pasar una corriente eléctrica de baja intensidad de forma continua desde un ánodo hasta un cátodo.

En cuanto a la liberación de los fármacos a la piel mediante este método, están involucrados dos procesos, la electromigración y la electro-ósmosis. El primer proceso se trata del movimiento de los iones bajo la aplicación directa de un campo eléctrico a través de la membrana de la piel. La electro-ósmosis, consiste en el volumen de muestra inducido por la corriente eléctrica que será capaz de atravesar las capas de la piel. En este proceso la piel se cargará negativamente, ya que el punto isoelectrónico (PI) de la piel de los humanos (PI = 4 - 4,5), se encuentra por debajo del pH en condiciones fisiológicas (pH = 5.5), es por ello que la aplicación de un campo eléctrico sobre la piel puede favorecer el movimiento de los cationes, que son moléculas con carga eléctrica positiva. En cuanto al flujo de volumen, este se dirige del ánodo al cátodo, de manera que facilita el transporte de dichas moléculas. Este traspaso de moléculas depende en gran parte de las propiedades fisicoquímicas de las moléculas y de la intensidad de la corriente aplicada, como se verá a continuación.

A modo de ejemplo, cabe decir que para administrar un fármaco cargado positivamente, éste debe colocarse bajo el ánodo del electrodo, cargado positivamente. Así, al aplicar la corriente, las fuerzas de repulsión forzarán al fármaco a entrar en la piel, intercambiándose éste por iones negativos procedentes de la piel. La figura 2, muestra un esquema de este sistema. (Hu et al., 2010)

Tanto la administración sistémica como local son

Figura 2. Esquema del fundamento de la iontoforesis.



posibles a través de esta vía, sin embargo, la farmacocinética del fármaco en la piel tras la administración del medicamento es compleja y difícil de predecir. Existen factores que influyen en este proceso como, el tiempo de aplicación y la intensidad de la corriente aplicada, además de la concentración de fármaco, que presenta una relación casi lineal con el flujo de volumen administrado. También se debe tener en cuenta el área de la piel que se encuentra en contacto con el electrodo y la densidad actual que esta presenta.

Otros parámetros importantes a tener en cuenta, son las propiedades fisicoquímicas del fármaco, como el peso molecular, el coeficiente de partición y la carga de la molécula. En general, las moléculas hidrófilas y altamente ionizadas presentan más dificultades a la hora de ser transportadas que las lipófilas y con grado de ionización bajo. Es por eso que el pH es un factor importante en el proceso, pues determina la ionización de los fármacos. Este debe estar cuidadosamente establecido y controlado para garantizar que el fármaco sea capaz de

atravesar la membrana lipídica.

Las principales ventajas de esta técnica estriban en que presenta un perfil de seguridad muy bueno y una elevada eficacia en el acceso de fármacos a través de la piel. Además de una sencilla aplicación que pueden realizar los propios pacientes, lo que supone un menor esfuerzo para las enfermeras. También evita el metabolismo de primer paso hepático y los efectos adversos de otras vías de administración.

Por otro lado, presenta una serie desventajas, como efectos adversos producidos en la piel. La iontoforesis induce sensación de hormigueo y picazón dependiendo de la densidad de la corriente aplicada. En estudios realizados (McConaghy & Fosselman, 2018) se observó que estos efectos ocurrían sistemáticamente, pero se resolvían de forma espontánea y rápida, por lo que no era un daño permanente ni alteraba la función barrera de la piel. Otra alteración observada, han sido las quemaduras, que se dan principalmente por errores del operador o la elección incorrecta de los

electrodos o las variaciones de pH. Es importante controlar estos factores humanos, así como elegir una concentración de buffer adecuada para evitar cambios en el pH, y de esta forma reducir el riesgo de quemaduras.

Debido a las particularidades de la técnica, hay pocos fármacos adecuados para su administración mediante iontoforesis. Los que destacan principalmente y los que se han estudiado para este trabajo son el fentanilo, la indometacina, el diclofenaco y el celecoxib.

Sistema transdérmico de iontoforesis con fentanilo (STI)

En primer lugar, el sistema transdérmico iontoforético (STI) del fentanilo asegura la analgesia en dolores posoperatorios de moderado a grave. Numerosos estudios consideran este sistema un método equivalente a la administración intravenosa de morfina.

Se trata de un sistema de analgesia controlada por el paciente (PCA), no invasivo, pues no emplea agujas, y de uso hospitalario, que aún no ha sido aprobado en España. La tecnología de iontoforesis utiliza una corriente eléctrica de baja intensidad, apenas perceptible, para ionizar y repeler las mo-

léculas del fármaco cargadas positivamente desde el ánodo hasta el espacio subcutáneo y difundirlas a la sangre.

La tabla 4 compara la farmacocinética de este tipo de sistemas con la de otras formulaciones aprobadas en España.

Existen varios estudios que han valorado la eficacia y seguridad de este tipo de dispositivo en humanos.

En un estudio retrospectivo (Viscusi, Grond, et al., 2016) de 4 ensayos, se comparó el STI de fentanilo con la administración de morfina vía intravenosa (IV), valorando el perfil de seguridad de ambos fármacos mediante la aparición de efectos adversos. Se registraron los efectos adversos a las 72h del tratamiento o antes si el paciente lo interrumpía. Los resultados demostraron que el grupo de tratamiento con STI de fentanilo experimentó una menor cantidad de efectos adversos respecto al grupo que recibió morfina IV (52,7% y 59,1% respectivamente). Además, los pacientes que recibieron el tratamiento con fentanilo no experimentaron depresión respiratoria (< 8 respiraciones/min), ni una sedación excesiva.

Viscusi et al (Viscusi, Ding, et al., 2016), estudiaron si la eficacia y seguridad del STI de fentanilo en

Tabla 4. Comparativa de los parámetros farmacocinéticos de las formulaciones de fentanilo (*Manual Básico de Dolor Para Residentes de La SGADOR*, n.d.; Grape et al., 2010; CHMP, n.d.)

Formulación	Absorción	Biodisponibilidad	Tmax
Sistema transdérmico de iontoforesis	Transdérmica	87 %	15 min (5 min tras cada administración de 10 min)
Parches transdérmicos	Transdérmica	92 %	12-24 h (constante durante 72 h)
Comprimidos para chupar	Transmucosa	50 %	20-40 min
Comprimidos sublinguales	Transmucosa	54 %	22.5-240 min
Película bucal	Transmucosa Gastrointestinal	71 %	45-240 min
Pulverización nasal	Transmucosa	89 %	12-15 min
Inyectable		100 %	

pacientes geriátricos (> 65 años) y no geriátricos (< 65 años) y, tras analizar 3 estudios que comparaban el STI de fentanilo con placebo y 4 estudios que comparaban el STI de fentanilo con morfina IV, vieron que éstas eran similares en ambos grupos. La valoración de la eficacia del tratamiento la realizaban tanto los pacientes como los investigadores del estudio, definiendo el tratamiento como excelente o bueno, mientras que la seguridad se evaluó mediante la aparición de efectos adversos.

En los estudios (Viscusi, Ding, et al., 2016) del STI de fentanilo comparados con placebo, el fármaco resultó ser más eficaz que el placebo, ya que en el grupo de este último hubo varios pacientes que se retiraron debido al mal control del dolor tras 3 horas de tratamiento. En cambio, en los 4 estudios comparados con morfina intravenosa, el fentanilo demostró una eficacia similar a la de la morfina.

El estudio también incluyó una valoración de la satisfacción con el tratamiento, no habiendo diferencias estadísticamente significativas en la percepción del éxito entre los distintos grupos de edad, ni cuando éste fue valorado por los pacientes (Viscusi, Ding, et al., 2016), ni cuando fue evaluado por los investigadores (tabla 5).

En cuanto a la seguridad del tratamiento, la proporción de pacientes que abandonaron el tratamiento con fentanilo debido a la aparición de un efecto adverso fue similar tanto en los grupos geriátricos como en el grupo de pacientes no geriátricos y el índice de discontinuación del tratamiento no se correlacionó con la edad. Los porcentajes de abandono por aparición de algún efecto adverso según

el tratamiento administrado fueron: 4,4% con fentanilo, 6,6% con morfina y 2,5% con placebo.

Los efectos adversos (EA) sugerentes de depresión del SNC o sistema respiratorio se produjeron con poca frecuencia en general, pero fueron más frecuentes en los pacientes que recibieron morfina intravenosa (8,6%) que en los pacientes en tratamiento con fentanilo (5%). Además, una proporción mayor de pacientes tratados con morfina padecieron hipoxia, hipoventilación, somnolencia y confusión mental. En los estudios comparados con placebo, en el grupo de pacientes tratados con fentanilo, la incidencia de EAs sugerentes de depresión del SNC o respiratorio aumentó conforme aumentaba la edad: 3,7% en pacientes no geriátricos, y en los geriátricos: 7,1% en el grupo de 65-74 años; 10,1% en el grupo de 75-84 años y 18,8% en el grupo de > 85 años.

En otro estudio (Saffer et al., 2015) realizado a pacientes con dolor posoperatorio tras una cirugía ginecológica, las pacientes que recibieron el fentanilo mediante el STI obtuvieron un beneficio estadísticamente significativo en comparación con el grupo que recibía morfina intravenosa según la evaluación global del paciente. Por otro lado, según la valoración de los investigadores también hubo una ventaja estadísticamente significativa para el grupo de fentanilo en comparación con el grupo de morfina en todas las subcategorías quirúrgicas excepto en la histerectomía vaginal.

En cuanto a la seguridad del STI, se evaluó mediante la aparición de efectos adversos. Los más frecuentes fueron las náuseas, cefalea y pirexia

Tabla 5. Porcentajes de éxito del tratamiento según los pacientes e investigadores, en los diferentes grupos de edad.

GRUPOS DE EDAD	Valoración de pacientes (% de éxito)	Valoración investigadores (% de éxito)
No geriátricos (< 65 años)	80 %	82,2 %
Geriátricos (65-74 años)	83,4 %	86,9 %
Geriátricos (75-84 años)	81,8 %	89 %
Geriátricos (> 85 años)	86,7 %	86,7 %

(tabla 6). Y alrededor del 60% de los pacientes experimentaron un efecto adverso relacionado con los opioides, cuya incidencia fue ligeramente más elevada en pacientes que experimentaron la histerectomía vaginal (67,2% en el grupo de STI con fentanilo y 70,7% con morfina IV), como muestra la tabla 6. Por otro lado, el único efecto adverso relacionado con los opioides que se dio de manera estadísticamente diferente entre los dos grupos de tratamiento, fue el prurito, que se produjo con mayor frecuencia en el grupo de la morfina IV en comparación con la STI de fentanilo (15,9 y 9,2% respectivamente).

Sin embargo, un número mayor de pacientes abandonaron el tratamiento debido a una analgesia inadecuada en el grupo del STI de fentanilo que en el grupo de la morfina IV. No está claro el

porqué de este hecho, ya que los resultados de eficacia fueron similares en ambos grupos, e incluso más pacientes del grupo de fentanilo calificaron el tratamiento como “excelente”. Es probable que, al presentar un diseño abierto en los dos ensayos, tanto los investigadores como el personal de enfermería, que conocían el tratamiento administrado, se decantasen por el tratamiento que les resultaba más familiar, en este caso, la morfina intravenosa, lo cual hizo que suspendiesen en menor medida el tratamiento de morfina que el de fentanilo.

En otro estudio (Santangelo et al., 2018) , subdividido en 4 estudios realizados a personal del hospital y pacientes, se evaluó si los sistemas de administración transdérmica podían ser utilizados por los usuarios, en condiciones habituales de uso, sin producir fallos que provoquen daño en el pa-

Tabla 6. Porcentaje de efectos adversos asociados a los dos tratamientos en estudio. Adaptada de Saffer CS et al. (Saffer et al., 2015).

Tipo de cirugía	Evaluación	STI de fentanilo (%)	Morfina IV
		81,4%	76,1%
Todas las cirugías ginecológicas	- Efectos adversos relacionados con el tratamiento		
	- Efectos adversos relacionados con el tratamiento de opioides	62%	62,5%
	- Prurito		
Histerectomía abdominal	- Efectos adversos relacionados con el tratamiento	9,2%	15,9%
	- Efectos adversos relacionados con el tratamiento de opioides	81 %	75%
	- Prurito	60,3%	61,4%
Histerectomía vaginal	- Efectos adversos relacionados con el tratamiento	7,9%	17,6%
	- Efectos adversos relacionados con el tratamiento de opioides	78,7%	82,8%
	- Prurito	67,2%	70,7%
Otras	- Efectos adversos relacionados con el tratamiento	86,7%	73,3%
	- Efectos adversos relacionados con el tratamiento de opioides		
	- Prurito	62,2%	58,7%

ciente. Los 3 grupos de personas involucrados en los estudios fueron: enfermeras, farmacéuticos y pacientes en tratamiento con analgésicos para el control del dolor posoperativo. En todos los estudios emplearon un STI de fentanilo “activo” o de fentanilo “placebo”. Este proporcionaba una dosis de 40 μg durante 10 minutos, con una corriente eléctrica de 170 μA . La administración de la dosis se daba cuando el paciente pulsaba el botón y el sistema funcionaba durante 24 horas o hasta completar un total de 80 dosis. Este sistema alertaba con sonidos cuando se producía algún error.

- A. En el primer estudio (Santangelo et al., 2018), realizado a 31 profesionales de la salud (HCP: *health care professionals*), se evaluaron las tareas que tenían que realizar para utilizar el sistema, sin ninguna orientación u explicación sobre el dispositivo. Estas tareas consistían en: ensamblar, aplicar, retirar y eliminar el sistema; comprender la pantalla y sus advertencias, y comprender de forma general el sistema y las alertas emitidas por él. En general, la mayoría de profesionales fueron capaces de realizar las tareas sin ayuda.
- B. En el estudio dos (Santangelo et al., 2018), se observaron las mismas variables, pero en pacientes del hospital, mientras que la explicación del sistema era dada por las enfermeras. La mayoría de pacientes fueron capaces de administrar las dos primeras dosis sin ayuda y comprender las alertas del sistema. Las enfermeras calificaron el sistema como fácil de usar por el paciente y por ellas mismas y creyeron que el paciente lo entendía correctamente y de manera sencilla.
- C. En el tercer estudio (Santangelo et al., 2018), se estudiaba el rendimiento del sistema evaluando las tareas requeridas por el sistema, tanto en el personal del hospital como en los usuarios. En cuanto a los resultados, solo unos pocos participantes necesitaron instrucciones de uso del sistema más de una vez y el 87% pudieron iniciar las dosis con éxito. En general, los participantes consideraron que era muy fácil iniciar las dosis con el sistema y que este

era fácil de usar.

- D. En el último estudio (Santangelo et al., 2018) realizado a personal del hospital y pacientes, se incluyeron medidas adicionales para evitar o reducir los riesgos o fallos producidos en los estudios anteriores como, mejorar las instrucciones de uso y la formación del personal sanitario y pacientes. Con ello se pretendía demostrar la eficacia de estas medidas para disminuir los fallos observados anteriormente. Las tareas incluidas fueron: el montaje y la aplicación del sistema (sólo HCP); la comprensión de la pantalla digital (sólo HCP); la comprensión de la alerta de mal contacto con la piel (HCP y pacientes) y la capacidad de iniciar la dosis (sólo pacientes). Se observó que las medidas adicionales implantadas eliminaron o redujeron significativamente los errores y las dificultades de uso. Todos los pacientes fueron capaces de iniciar las dos primeras dosis, identificaron de manera correcta que el sistema estaba alertando y llamaron a una enfermera para pedir ayuda.

Por último, se valoró la facilidad de uso para las enfermeras, a través de un estudio realizado por Pestano et al, (Pestano et al., 2017) valorando la eficiencia del tiempo invertido, la comodidad y satisfacción del uso del STI del fentanilo. El estudio (Pestano et al., 2017) empleó un cuestionario de facilidad de cuidado que constaba de 22 ítems agrupados en 3 subcategorías: tiempo consumido en las tareas de atención al paciente, aspectos más molestos de las tareas, y grado de satisfacción con el sistema. Las enfermeras debían completar el cuestionario tras finalizar el tratamiento de al menos 10 pacientes o al finalizar el estudio, y se requerían un 40 % de respuestas como mínimo para ser incluido, para asegurar que las enfermeras habían completado al menos 4 tareas diferentes en relación a la atención del paciente con el sistema. Una proporción estadísticamente significativa de enfermeras que tenían experiencia con ambos sistemas, se inclinaron por el sistema transdérmico con un porcentaje del 78% en comparación con el 18% para la morfina como muestra la tabla 7.

Tabla 7. Porcentajes de preferencia de un método de tratamiento del control del dolor en las diferentes subcategorías y en general por parte de las enfermeras. Adaptado de Pestano CR, et al. (Pestano et al., 2017).

CATEGORIAS:	STI de fentanilo	Morfina IV	Neutral
General	78%	18%	4%
Subc.: Eficiencia del tiempo	76%	17%	7%
Subc.: Comodidad	72 %	16%	12%
Subc: Satisfacción	55%	17%	28%

Por lo tanto, los resultados demuestran que se prefiere emplear el STI de fentanilo respecto a la morfina IV en cuanto a facilidad de cuidados por parte del personal de enfermería, ya que esto les permite disponer de más tiempo para atender las necesidades de los pacientes.

Por tanto, de todo lo anterior, se puede concluir que el sistema transdérmico de iontoforesis con fentanilo es tan seguro y eficaz como la administración intravenosa de morfina y evita complicaciones asociadas a la vía intravenosa, permite tener mayor movilidad a los pacientes y proporciona mayor tiempo a las enfermeras y profesional sanitario para la atención a los pacientes.

Administración de diclofenaco mediante iontoforesis

El diclofenaco es un AINE que se utiliza principalmente para el tratamiento de la artritis reumatoide, osteoartritis, epicondilitis anquilosante y otras afecciones inflamatorias. Este fármaco es administrado habitualmente por la vía oral, pero provoca efectos adversos como irritación gástrica y duodenal. Además, presenta metabolismo de primer paso y solo el 50% de la dosis llega al torrente sanguíneo. Es por ello, que se evalúan otras vías de administración como en el siguiente estudio.

Para evaluar la administración de diclofenaco sódico mediante iontoforesis y valorar como influye en la penetración tisular se realizó un estudio preclínico (Hui et al., 2001) en conejos. Además, se examinaron los tejidos bajo los electrodos receptores y un sitio del lado contralateral, para observar el potencial de penetración tisular en los tejidos más

profundos, así como cualquier propagación lateral del fármaco.

Los datos analizados fueron las concentraciones de diclofenaco en plasma y tejidos. Y para la evaluación de la irritación de la piel, se realizaron evaluaciones visuales de la presencia de eritema y/o edema.

En cuanto a la irritación de la piel, tanto en el lugar del electrodo donante (ánodo) como en el receptor (cátodo) no se observó de ningún tipo tras la aplicación de una corriente de 0,2 o 0,5 mA/cm² y 7mg/ml de diclofenaco sódico durante 6h. Pero se observó un aumento significativo del flujo sanguíneo de la piel tanto en el lugar del ánodo como del cátodo tras el paso de una corriente de 0,5 mA/cm². Por otro lado, la pérdida de agua transdérmica aumentó en cantidades similares en ambos sitios activos de los electrodos y en el sitio pasivo (contralateral). Lo que sugiere que el cambio en el flujo fue debido a la oclusión de la piel y no se violó la integridad de la piel.

Por otro lado, la concentración plasmática en la administración sistémica de diclofenaco aumentó con la presencia de una corriente eléctrica, tanto si se aplicaba 0,2 mA/cm² como 0,5 mA/cm², en comparación con el periodo de difusión pasiva. Las concentraciones plasmáticas máximas del fármaco fueron alcanzadas tras 1 h de iontoforesis a 0,2 y 0,5 mA/cm² y estas fueron proporcionales a la densidad de corriente aplicada; $132 \pm 62 \mu\text{g/L}$ y $371 \pm 141 \mu\text{g/L}$ respectivamente. Tras alcanzar estos niveles, las concentraciones del fármaco disminuyeron. Esto pudo ser debido a una competencia del ion Cl⁻ producido en el cátodo y/o al agotamiento del fármaco.

Como se administró el 30% de la dosis de diclofenaco, el agotamiento del fármaco no es totalmente responsable de la caída de la concentración plasmática. Si no que, al establecer un potencial eléctrico, los iones cloruro se liberan en el cátodo y compiten por el transporte con los iones del diclofenaco. Esto reduce la corriente transportada por el ión del fármaco produciendo la caída de las concentraciones plasmáticas, que se nivelan al cabo de 3 horas; momento en el cual, el transporte del ion Cl^- se vuelve independiente de su concentración. Dicha caída de concentración fue más rápida con la aplicación de la corriente de $0,5 \text{ mA/cm}^2$ que con la de $0,2 \text{ mA/cm}^2$, debido a que con la primera hay una liberación mayor del ion Cl^- en el cátodo. Si se emplean materiales como resinas de intercambio iónico o se separa el fármaco del compartimento electrolítico es posible controlar que el ion Cl^- compita con el diclofenaco y así mantener el transporte del fármaco.

La eficiencia de la administración del fármaco *in vivo* a través de la iontoforesis fue de $0,15 \text{ mg/mA} \times \text{h}$, que concuerda con la eficiencia estimada *in vitro* de $0,07 \text{ mg/mA} \times \text{h}$.

En cuanto a los niveles en los tejidos, las concentraciones medias del fármaco en el lugar de la dosis (cátodo), en el receptor no tratado (ánodo) y en el lugar contralateral (control) fueron comparadas con ambas densidades. Los niveles observados en la piel y tejidos subyacentes en el ánodo y zona control se encontraron por debajo de la concentración plasmática a las 6 horas tras el tratamiento con iontoforesis (concentración de referencia). Pero las concentraciones similares en los sitios de los electrodos receptores y en el sitio contralateral, indica que el diclofenaco sódico no es transportado lateralmente por la corriente circulante entre los dos electrodos si no que ocurre por redistribución sistémica.

Por otro lado, la concentración media en el tejido bajo el cátodo (lugar de la dosis), fue significativamente superior con la densidad de corriente de $0,5 \text{ mA/cm}^2$ en comparación con la concentración de referencia.

Según este estudio (Hui et al., 2001), se consiguió

una mayor distribución de fármaco en los tejidos más profundos en el lugar de los electrodos activos tras la iontoforesis que en el sitio contralateral sin aplicar corriente.

Los compuestos ionizados penetraron en menor medida y de forma más limitada, hasta 3 - 4mm, que los no ionizados y lipófilos que llegaron hasta una profundidad de 8 - 10 mm. Hay diferentes parámetros que son importantes y determinan la penetración tisular directa de los fármacos como: la profundidad y la localización de la penetración, el efecto de la formulación, la presencia o ausencia de tejido graso, el metabolismo tisular, la unión tisular y el flujo sanguíneo tisular.

Comparando las concentraciones en el tejido y plasma (T/P) de los diferentes sitios y con la infusión intravenosa, se llegó a la conclusión de que la penetración tisular directa del diclofenaco es más fácil tras la iontoforesis. La relación T/P de cada tejido: piel, tejido subcutáneo y músculo, fue más elevada con la corriente de $0,5 \text{ mA/cm}^2$, seguida de la corriente de $0,2 \text{ mA/cm}^2$ y, por último, la infusión intravenosa que fue la más pequeña.

En definitiva, se ha observado que la aplicación del fármaco mediante iontoforesis, produce una mayor penetración llegando a tejidos más profundos y alcanza concentraciones superiores en comparación con la difusión pasiva. Además, se ha observado que estos factores están relacionados con la densidad de corriente aplicada, siendo la corriente de $0,5 \text{ mA/cm}^2$ la que hace que se alcancen concentraciones mayores en los tejidos.

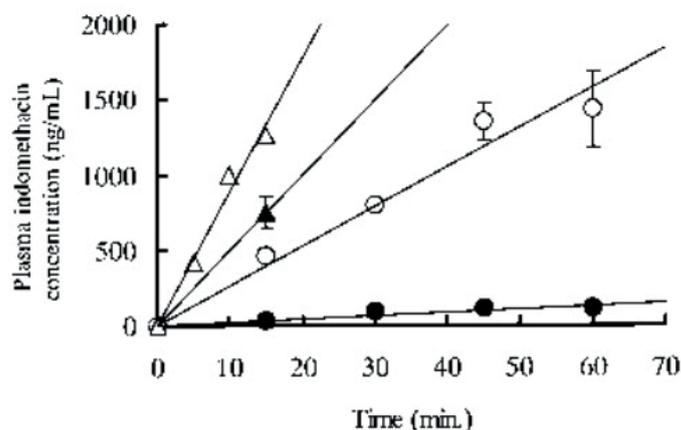
Es necesario estudiar estos datos en otros animales y en el ser humano *in vivo* para verificar la información del estudio y ver si es generalizable a otras especies y poblaciones.

Administración de indometacina mediante iontoforesis

Para estudiar la administración de la indometacina mediante iontoforesis y construir una ecuación para la administración del fármaco, se realizó un estudio preclínico (Kanebako et al., 2002) en ratas, a las que se les inyectó una infusión intravenosa

Figura 3. Gráfica de la relación de la concentración plasmática de la indometacina administrada con iontoforesis con una corriente de: ● 0 mA; ○ 0,3 mA; ▲ 0,5 mA; △ 1 mA y el tiempo. Tomada de Kanebako M, et al (Kanebako et al., 2002).

FIGURA 3



del fármaco y, posteriormente, 0,5 ml de indometacina tópica y 0,5 ml de solución salina en el tejido bajo el cátodo y el ánodo respectivamente.

La cantidad de fármaco total administrada fue calculada mediante la suma de la cantidad administrada por difusión pasiva y la administrada mediante corriente (iontoforesis). Los valores teóricos de absorción se calcularon a partir de la ecuación propuesta por Phipps (Phipps et al., 1989), en la que se empleaba el flujo y la eficiencia de la entrega del fármaco. En cambio, los valores experimentales de la administración transdérmica *in vivo* se obtuvieron a partir de la suma de las cantidades del fármaco en la piel, músculo y plasma.

En cuanto a la eficiencia de la migración, se evaluó la distribución de la indometacina mediante la administración transdérmica con iontoforesis a través de la piel abdominal de la rata *in vivo*. Tras un periodo adecuado se observó la concentración plasmática alcanzada por dicho fármaco, que aumentó con la corriente y el tiempo. Y la pendiente

aumentó con la corriente total y con la reducción de la función barrera de la piel.

A partir de estos resultados, se evaluó la relación entre la concentración plasmática a los 15 minutos de aplicación y la corriente, para lo cual se empleó la concentración tras restar la difusión pasiva. Lo que se observó es que la concentración aumentaba con la corriente y la cantidad de fármaco transportada dependía de la intensidad de dicha corriente (figura 3).

Los valores experimentales fueron evidentemente superiores a los teóricos, como se puede observar en la tabla 8. La ecuación propuesta por Phipps et al. (Phipps et al., 1989) derivó de la hipótesis de que un fármaco migra inmediatamente a la circulación sanguínea tras ser transferido a la piel. Sin embargo, los resultados observados en este estudio revelan una acumulación del fármaco en la piel y que la aplicación de la corriente y el aumento de la difusión pasiva, pueden contribuir a la entrega del fármaco.

Tabla 8. Comparación de los valores teóricos con los experimentales de la cantidad de indometacina administrada tras 15 minutos de aplicación. Tomada de Kanebako M, et al. (Kanebako et al., 2002).

Corriente (mA)	Valores teóricos			Valores experimentales		
	Nº de electrodos	Cantidad (μg)	Piel (μg)	Músculo (μg)	Plasma (μg)	Cantidad (μg)
0,3	2,8	25,2	11,6	4,8	26,5	38,2
0,5	4,7	42,5	24	13,2	43,1	67,3
1	9,3	84,1	56,8	30,4	72,5	130

En cuanto a las limitaciones del estudio (Kanabako et al., 2002), la cantidad transportada mediante iontoforesis no pudo establecerse bien, por lo que se necesitan más investigaciones para comprender la reducción de la función de barrera de la piel y poder establecer la cantidad de fármaco que se libera mediante iontoforesis.

Administración del celecoxib mediante iontoforesis

El celecoxib es un AINE que inhibe selectivamente la enzima ciclooxigenasa 2, que presenta propiedades antiinflamatorias y analgésicas. Es empleado en el tratamiento de la artrosis, artritis reumatoide, dolor agudo, inflamación articular y dolor pre y posquirúrgico. Cuando se administra por vía oral a largo plazo genera úlceras en la mucosa gástrica, hemorragias y complicaciones cardiovasculares. Estos problemas se podrían solventar con la aplicación del fármaco mediante iontoforesis, empleando una formulación con alto grado de permeabilidad. Puesto que el celecoxib presenta baja solubilidad acuosa y además la función barrera de la piel supone un impedimento, puede resultar más complicada y limitada la administración.

En un estudio llevado a cabo en 2015 (Tavakoli et al., 2015), se desarrolló una formulación de gel tópico de Celecoxib para la administración mediante iontoforesis y estudiar los efectos de algunos parámetros en el transporte del fármaco a través de la piel de ratas. Para preparar las formulaciones de gel del fármaco se utilizaron distintos agentes gelificantes mencionados en la tabla 9 y se caracterizaron las formulaciones a nivel macroscópico y microscópico. A nivel macroscópico se observó la presencia de partículas floculadas, la suavidad, fluidez, el color y la transparencia 48 horas después de la preparación. Y a nivel microscópico, se estudió la homogeneidad, la textura y presencia de burbujas de aire. También, tras la preparación de los geles se midió el pH de las fórmulas. Por otro lado, la extensibilidad del gel se determinó midiendo el diámetro de esparcimiento de 1g de gel tras 1 minuto.

Se observó que la mayoría de las formulaciones

cumplían los requisitos a nivel visual y microscópico tras 48 h. También presentaban buena homogeneidad, capacidad de propagación y suavidad, sin presencia de burbujas ni separación de las fases. El pH medido, se encontraba entre $4,66 \pm 0,02$ y $5,61 \pm 0,04$, sin cambios a medida que pasaba el tiempo.

Para determinar la concentración de fármaco, se pesó una porción de gel que contenía $100 \mu\text{g}$ de Celecoxib, y se disolvió en propilenglicol o etanol para posteriormente medir la concentración con un espectrofotómetro a 252 nm. Los resultados se muestran en la tabla 9.

Para determinar las propiedades reológicas de los geles se realizó un ensayo en bucle, en el que se aplicaba una tensión de cizallamiento específica (de 0,1 a 40 Pa) de forma creciente durante 60 segundos, y posteriormente se volvía al punto de partida para determinar la deformación. Estas propiedades de flujo de los geles seleccionados (F4, F7, F12, F16, F18 y F22), presentados en la tabla 9, indicaron un comportamiento no newtoniano y pseudoplástico, observado comúnmente en los geles hidrófilos y adecuado para su uso en iontoforesis.

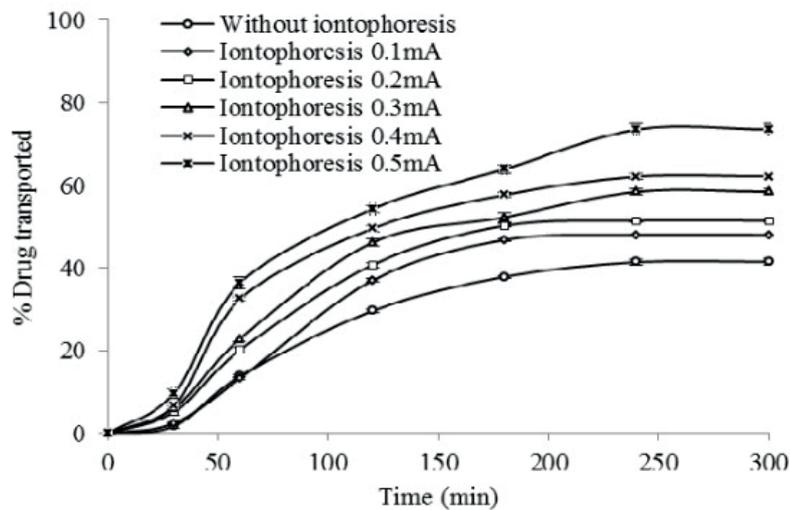
Tabla 9 Porcentaje de celecoxib presente en cada formulación. Tomada de Tavakoli N, et al. (Tavakoli et al., 2015).

Formulación (tipo de agente gelificante)	% de celecoxib
F4: Alginato sódico	$98,3 \pm 0,55$
F7: Carboximetilcelulosa de sodio	$95,81 \pm 2,61$
F12: Hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) K ₄ M	$101,39 \pm 1,74$
F 16: Hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) E ₅	$97,30 \pm 0,55$
F18: Carbopol 1%	$98,45 \pm 0,37$
F22: Carbopol 2%	$98,5 \pm 0,68$

En los estudios de liberación *in vitro*, se relacionó el porcentaje medio de celecoxib en función del tiempo. Las muestras recogidas se extrajeron a intervalos de tiempo regulares y se analizaron mediante el espectrofotómetro a 252nm. El porcenta-

Figura 4. Gráfica concentración de fármaco – tiempo en función de la intensidad de la corriente administrada. Tomada de Tavakoli N, et al. (Tavakoli et al., 2015).

FIGURA 4



je medio mínimo de fármaco liberado a las 5 horas fue de 13,7 % con alginato de sodio como agente gelificante y el máximo fue de 41,5% con el gel de HPMC K₄M. Por tanto, esta última fue la formulación elegida para realizar los estudios de liberación *in vitro* y del transporte del fármaco *ex vivo*.

La liberación del fármaco aumentó significativamente a medida que aumentaba la intensidad de corriente de 0,3 mA/cm² a 0,5 mA/cm², además el flujo también aumentó en presencia de corriente, tanto directa como alterna, en comparación con la difusión pasiva, como se muestra en la figura 4. Los porcentajes de la cantidad de fármaco liberado, llegaron a ser de 36%, 63% y 89,7% para la difusión pasiva, con una corriente de 0,3 mA/cm² y 0,5 mA/cm² respectivamente, al final del estudio.

Por otro lado, en los estudios de permeabilidad del fármaco *ex vivo*, se determinó la velocidad de transporte del fármaco a través de la piel. Para ello se distribuyó uniformemente la formulación de gel en la superficie epidérmica de la piel y se recogieron alícuotas de 1 ml hasta las 5 horas.

Tanto los estudios *in vitro* como los realizados *ex vivo* se realizaron con la presencia de un campo

eléctrico de iontoforesis o sin aplicación de corriente (difusión pasiva). En los experimentos realizados con iontoforesis se generó una corriente débil (directa o alterna) entre 0,1 mA/cm² y 0,5 mA/cm² empleando electrodos de plata para el ánodo y cloruro de plata y plata para el cátodo, que han demostrado tener estabilidad y reversibilidad, además de evitar la electrolisis del agua y el cambio del pH.

Los resultados de los estudios *ex vivo*, mostraron que el transporte del fármaco era significativamente mayor con la aplicación de corrientes en comparación con la difusión pasiva, siendo el transporte máximo obtenido de 84,2 % con una densidad de corriente de 0,5 mA/cm², que fue significativamente mayor que el 45,3 % de fármaco transportado con la difusión pasiva. Con esta misma densidad de corriente, aplicada de manera continua, se observó un aumento del flujo del fármaco hasta el 73%. Por tanto, se puede ver que un cambio en la densidad de corriente influye de manera significativa en el transporte del fármaco, haciendo que las moléculas ionizadas puedan transferirse a la piel en mayor medida, conforme aumenta dicha corriente aplicada.

Por último, se compararon mediante un análisis de varianza (ANOVA) los porcentajes acumulativos de fármaco liberado al final del experimento, es decir, tras 5 horas, donde se observó una relación lineal entre el porcentaje acumulado de fármaco y la densidad de corriente aplicada.

En definitiva, la iontoforesis mejora la administración del fármaco celecoxib, puesto que se ha observado un aumento del flujo transdérmico al aumentar la densidad de corriente aplicada. Además, en este caso, la formulación de gel HPMC sería la más idónea, pues es con la se ha obtenido una mayor liberación de fármaco.

Conclusiones

El dolor crónico requiere de tratamiento constante y las vías de administración tradicionales presentan limitaciones. Los fármacos empleados para el tratamiento del dolor crónico, que pueden ser administrados mediante iontoforesis son los AINEs y opioides, más concretamente el fentanilo, indometacina, diclofenaco y celecoxib. Todos ellos han demostrado ser adecuados para su administración mediante iontoforesis, aunque se requiere investigar si los datos obtenidos son extrapolables a otras poblaciones.

El sistema transdérmico de fentanilo ha demostrado ser un sistema sencillo y eficaz que puede ser utilizado por los pacientes. Permite un control mejor del dolor, mejor atención del personal sanitario a los pacientes y consecuentemente, mayor satisfacción en los pacientes.

El diclofenaco, la Indometacina y el celecoxib pueden ser administrados mediante iontoforesis, obteniendo niveles plasmáticos mayores que los obtenidos únicamente por difusión pasiva sobre todo cuando se optimiza la formulación

En conclusión, se puede determinar que los estudios realizados sobre la administración de analgésicos mediante iontoforesis a través de la piel indican que la iontoforesis es una técnica que presenta buena eficacia y seguridad, evita la restricción de movilidad de los pacientes y el empleo de agujas, y proporciona mayor tiempo al personal sanitario para el cuidado de los pacientes.

Referencias

1. CHMP. (n.d.). *IONSYS -ANEXO I FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO IONSYS*.
2. *Clasificación del dolor*. (n.d.). Retrieved June 7, 2022, from <https://www.dolor.com/es-es/para-sus-pacientes/tipos-de-dolor/clasificacion-dolor>
3. *Clasificación de los analgésicos: Opioides clásicos*. (n.d.). <https://1library.co/document/yngr8rk9k-clasificacion-de-los-analgésicos-opioides-clásicos.html>
4. *EVA – Escala Visual Analógica da Dor – L'a Sensitive*. (n.d.). Retrieved June 7, 2022, from <https://clinicala-sensitive.com.br/eva-escala-visual-analogica-da-dor/>
5. Fernández Jimenez, D. (2018). *Últimos avances en absorción dérmica y transdérmica*. <http://147.96.70.122/Web/TFG/TFG/Memoria/DIANA FERNANDEZ JIMENEZ.pdf>
6. Flores, M. P., Castro, A. P. C. R. de, & Nascimento, J. dos S. (2012). Analgésicos tópicos. *Revista Brasileira de Anestesiologia*, *62*(2). <https://doi.org/10.1590/s0034-70942012000200010>
7. Grape, S., Schug, S. A., Lauer, S., & Schug, B. S. (2010). Formulations of fentanyl for the management of pain. *Drugs*, *70*(1), 57–72. <https://doi.org/10.2165/11531740-000000000-00000/FIGURES/4>
8. Hui, X., Anigbogu, A., Singh, P., Xiong, G., Poblete, N., Liu, P., & Maibach, H. I. (2001). Pharmacokinetic and local tissue disposition of [¹⁴C]sodium diclofenac following iontophoresis and systemic administration in rabbits. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, *90*(9). <https://doi.org/10.1002/jps.1079>
9. Hu, L., Batheja, P., Meidan, V., & Michniak-Kohn, B. B. (2010). Iontophoretic Transdermal Drug Delivery. *Handbook of Non-Invasive Drug Delivery Systems*, 95–118. <https://doi.org/10.1016/B978-0-8155-2025-2.10004-6>
10. Kanebako, M., Inagi, T., & Takayama, K. (2002). Transdermal delivery of indomethacin by iontophoresis. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, *25*(6). <https://doi.org/10.1248/bpb.25.779>
11. *Manual básico de dolor para residentes de la SGA-DOR*. (n.d.).
12. McConaghy, J. R., & Fosselman, D. (2018). Hyperhidrosis: Management options. *American Family Physician*, *97*(11).
13. Mengatto, L. N. (2010). *Administración de Fármacos por vía Transdérmica*. <https://bibliotecavirtual.unl.edu.ar:8443/bitstream/handle/11185/226/tesis.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
14. Pestano, C. R., Lindley, P., Ding, L., Danesi, H., & Jones, J. B. (2017). Meta-Analysis of the Ease of Care From the Nurses' Perspective Comparing Fentanyl Iontophoretic Transdermal System (ITS) Vs Morphine Intravenous Patient-Controlled Analgesia (IV PCA) in Postoperative Pain Management. *Journal of Peri-anesthesia Nursing*, *32*(4). <https://doi.org/10.1016/j.jopan.2015.11.012>
15. Phipps, J. B., Padmanabhan, R. v., & Lattin, G. A. (1989). Iontophoretic delivery model inorganic and drug ions. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, *78*(5). <https://doi.org/10.1002/jps.2600780505>
16. Puebla Díaz, F. (2005). Tipos de dolor y escala terapéutica de la O.M.S.: Dolor iatrogénico. *Oncología (Barc.)*, *28*(3). https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0378-48352005000300006&lng=en&nrm=iso&tlng=en
17. Saffer, C. S., Minkowitz, H. S., Ding, L., Danesi, H., & Jones, J. B. (2015). Fentanyl iontophoretic transdermal system versus morphine intravenous patient-controlled analgesia for pain management following gynecological surgery: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Pain Management*, *5*(5). <https://doi.org/10.2217/pmt.15.29>
18. Santangelo, D., Page, C. R., Danesi, H., Jones, J. B., Joshi, N., Wilcox, S. B., Sneeringer, P., & Phipps, J. B. (2018). Human Factors Results for Fentanyl Iontophoretic Transdermal System (ITS) With Enhanced Controller for Postoperative Pain Management. *Journal of Perianesthesia Nursing*, *33*(4). <https://doi.org/10.1016/j.jopan.2016.03.014>
19. Tavakoli, N., Minaiyan, M., Heshmatipour, M., & Musavinasab, R. (2015). Transdermal iontophoretic delivery of celecoxib from gel formulation. *Research in Pharmaceutical Sciences*, *10*(5).
20. Viscusi, E. R., Ding, L., & Itri, L. M. (2016). The Efficacy and Safety of the Fentanyl Iontophoretic Transdermal System (IONSYS®) in the Geriatric Population: Results of a Meta-Analysis of Phase III and IIIb Trials. *Drugs and Aging*, *33*(12). <https://doi.org/10.1007/s40266-016-0409-7>
21. Viscusi, E. R., Grond, S., Ding, L., Danesi, H., Jones, J. B., & Sinatra, R. S. (2016). A comparison of opioid-related adverse events with fentanyl iontophoretic transdermal system versus morphine intravenous patient-controlled analgesia in acute postoperative pain. *Pain Management*, *6*(1). <https://doi.org/10.2217/pmt.15.49>