



Absorción percutánea

Percutaneous absorption

Leonardo A. Sánchez-Saldaña¹

RESUMEN

La efectividad clínica de un medicamento aplicado tópicamente depende de la habilidad del principio activo para abandonar su vehículo y penetrar dentro de la epidermis. El estrato córneo es funcionalmente la estructura de la epidermis más importante en el control y limitación de la absorción percutánea, mostrando las características de una membrana semipermeable compuesta.

Una buena proporción de dermatosis requiere el uso exclusivo de medicamentos de aplicación tópica con acción farmacodinamia específica. Se emplea como terapéutica complementaria de la terapia sistémica¹. Sin embargo la función barrera no absoluta; es más o menos permeable y en ambos sentidos, hay diferencias en el grado de permeabilidad, dependiendo del estado fisiológico de la piel, las propiedades físico químicas del activo penetrante y de forma farmacéutica en las que se incluyen los principios activos.¹

PALABRAS CLAVE: absorción percutánea, estrato córneo, permeabilidad, difusión.

Dermatol Peru 2018; 28 (2): 92-103

ABSTRACT

The clinical effectiveness of a medication applied topically depends on the ability of the active principle to abandon their vehicle and penetrate the epidermis. The stratum corneum is functionally the structure of the most important epidermis in the control and limitation of the percutaneous absorption, showing the characteristics of a composite semipermeable membrane.

A good proportion of dermatosis requires the exclusive use of medicinal products for topical application with specific pharmacodynamic action. It is used as a complementary therapy of systemic therapy. However not absolute barrier function; It is more or less permeable in both directions, there are differences in the degree of permeability, depending on the physiological state of the skin, the physical chemical penetrating asset and pharmaceutical form which includes active ingredients.

KEY WORDS: stratum corneum, Percutaneous absorption, diffusion, permeability.

INTRODUCCIÓN

La terapéutica tópica representa una modalidad especial de tratamiento en el campo de la Dermatología. Por una parte, nos encontramos frente a un órgano extenso, órgano que exhibe directamente sus manifestaciones patológicas, y por otra nos ofrecen una vía de penetración a los medicamentos, el cual esta representada por la *absorción percutánea*.¹

Una buena proporción de dermatosis requiere el uso exclusivo de medicamentos de aplicación tópica con acción farmacodinamia específica o también, su empleo como terapéutica complementaria de la terapia sistémica¹. Sin embargo la *función barrera no absoluta*; es más o menos permeable y en ambos sentidos, hay diferencias en el grado de permeabilidad, dependiendo del estado fisiológico de la piel, las propiedades físico químicas del activo penetrante y de la forma farmacéutica en las que se incluyen los principios activos.¹

1. Médico Dermatólogo Práctica Privada. Clínica Gonzales. Past-Presidente de la Sociedad Peruana de Dermatología.

ABSORCIÓN PERCUTÁNEA

La *absorción percutánea* es un proceso mediante el cual una droga se moviliza secuencialmente a través de la capa córnea, capas viables de la epidermis y dermis papilar, bajo la influencia de un gradiente de concentración y su coeficiente de difusión por todas las capas de la piel hasta alcanzar el torrente circulatorio.¹⁻⁴

CONCEPTO DE LA BARRERA CUTÁNEA

Por muchas décadas se pensó que la piel era una barrera impermeable a diversas sustancias químicas. Sin embargo, la intoxicación ocasionada por algunos compuestos químicos aplicados sobre la piel, empezó a dar indicios de que el tegumento cutáneo no solamente impedía la salida de componentes orgánicos hacia el exterior, sino que también constituía una defensa contra agentes nocivos del medio ambiente, y que poseía una barrera que también podría permitir, el ingreso de alguno de ellos, mecanismo que podría ser utilizado como vía de absorción para ciertos medicamentos.⁵

La idea de la absorción percutánea se planteó en el siglo XVI aC^{6,7}. En el periodo anterior a 1877 la evidencia sugería que la penetración en la piel era principalmente a gases y sustancias volátiles⁶. La primera observación sobre la absorción a través de la piel correspondió a Homalle en 1853, quien inicialmente notó que la membrana de las ampollas, es decir, la epidermis completa presentaba una formidable barrera contra la absorción percutánea comparada con la dermis desnuda⁵. En 1904 Schwenkenbecher demostró que la teoría de la impermeabilidad absoluta ya no era válida⁷. En 1950 Malkinson y Ferguson realizaron el primer estudio exitoso sobre la absorción percutánea en los seres humanos, demostrando que la piel era permeable a la administración tópica de las drogas⁷. Blank⁸ en 1953 demostró que la permeabilidad al agua en la piel completa *in vitro* era nula hasta que la parte inferior de la capa córnea había sido removida^{5,8}. Idson en 1975 demostró que la barrera epidérmica fue el factor limitante para la absorción percutánea y que un vez que la droga pasó a través del estrato córneo de la epidermis, su absorción estaba garantizada.⁷

En la actualidad se acepta que la barrera cutánea esta conformada por toda la capa córnea y que su gradual remoción aumenta paulatinamente la absorción percutánea, indicando que la totalidad de esta membrana es la responsable del transporte percutáneo.⁵

Actualmente, el estudio de la absorción percutánea es una prioridad en la investigación farmacéutica, ya que

presenta una ruta alternativa para la administración de una droga, superando algunas de las desventajas de la administración oral.⁷

La piel ha sido considerada un sitio de privilegio para la administración de drogas, ya que es una barrera permeable. Sin embargo, presenta un factor limitante para la penetración de algunas sustancias. Una vez que una droga a cruzado la capa córnea, las moléculas de la droga penetran a través de los tejidos vivos de la epidermis y dermis, alcanzando fácilmente el torrente sanguíneo⁷. La capa córnea es resistente a la difusión, si lo hace no permite que las sustancias crucen rápidamente, pero existen diferentes mecanismos para su absorción a través del estrato córneo⁷. Por ejemplo las moléculas polares y no polares difunden a través del estrato córneo por diferentes mecanismos. Las moléculas polares pasan a través del agua acumulada dentro del estrato córneo, y las moléculas no polares, por el contrario, probablemente, se disuelven y difunden a través de la matriz intracelular no acuosa, que existe entre los filamentos de proteínas, fundamentalmente, a través de los triglicéridos.

CONSIDERACIONES MORFOLÓGICAS DE LA BARRERA CUTÁNEA

La epidermis es la capa de la piel que está íntimamente relacionada con los mecanismos de absorción percutánea. Entre los elementos que la constituyen, la capa córnea es la primera que entra en contacto con las sustancias farmacológicas y la que mayor relación tiene con el transporte percutáneo.⁵

En el transcurso de su evolución a través de los diferentes estratos epidérmicos, el queratinocito sigue un programa de diferenciación terminal. Los distintos genes que codifican proteínas estructurales y reguladoras se van activando y desactivando, contribuyendo a la arquitectura de la célula, cada vez más aplanadas y contenido más denso⁹. En los pasos finales de la diferenciación queratinocítica, estas células sufren cambios profundos en su estructura que provocan su transformación en células escamosas planas anucleadas: los corneocitos. Estos corneocitos, que permanecen finalmente unidos entre sí mediante corneodermosomas, están cubiertas por una envoltura cornificada, que tiene una porción proteica y otra lipídica y que les provee de resistencia mecánica y química^{10,11}. El estrato córneo es el producto final de la diferenciación de los queratinocitos. A partir de la interfase entre la capa granulosa y la capa córnea se detiene la síntesis de proteínas, y se sintetizan los cuerpos lamelares, que liberan al espacio extracelular las diferentes fracciones lipídicas que organizan el estrato córneo.

ESTRUCTURA DE LA CAPA CORNEA

El estrato córneo es una estructura ampliamente especializada, que es esencialmente impermeable al agua, excepto por un pequeño flujo, que sirve para mantener su hidratación y su flexibilidad. Su estructura se ha comparado con una pared de bloques en la que los queratinocitos o corneocitos (ladrillos) son la porción no continua esencialmente proteinácea, terminalmente diferenciada, que se encuentran embebidos en la matriz de lípidos especializados continuos (amalgama). Los lípidos proveen el elemento esencial de la barrera al agua, y los corneocitos protegen contra la abrasión continua por injurias químicas o físicas. Figura 1.

La matriz extracelular constituye aproximadamente el 20% del volumen del estrato corneo, cerca del 15% del peso seco y es fase continua de la barrera cutánea⁹. Las bicapas de lípidos del estrato córneo son únicas entre las membranas biológicas en términos de composición, organización y propiedades físicas. Están constituidas principalmente por ceramidas, ácidos grasos y colesterol. Pequeñas cantidades de colesterol parecen jugar un papel crítico en la función barrera. Los lípidos en el espacio intercelular se organizan en forma de capas dobles cuyas porciones lipídicas están separadas entre sí por un espacio hidrofílico.

ETAPAS DE LA ABSORCIÓN PERCUTÁNEA

La piel constituye una barrera muy selectiva al paso de sustancias químicas, y el estrato córneo es el principal responsable de su control. Además, el flujo de moléculas a través de la piel depende de la naturaleza de la sustancia química, del coeficiente de reparto vehículo-piel y del coeficiente de difusión de la sustancia difusora a través de la piel. La absorción de los fármacos se produce en tres etapas:

1. Liberación del principio activo desde el vehículo y difusión

El principio activo contenido en una determinada formulación debe disolverse en el excipiente y difundir dentro del sistema de administración hasta contactar con la superficie cutánea. Esta etapa viene condicionada por las características del principio activo y del sistema de dosificación.

2. Penetración y permeabilización en la capa cornea

El principal obstáculo que encuentra el fármaco para penetrar a través de la piel son las propiedades de la capa córnea, esto originado en parte por la estructura interna de los corneocitos y en parte por la resistencia a la difusión de la estructura lipídica extracelular.

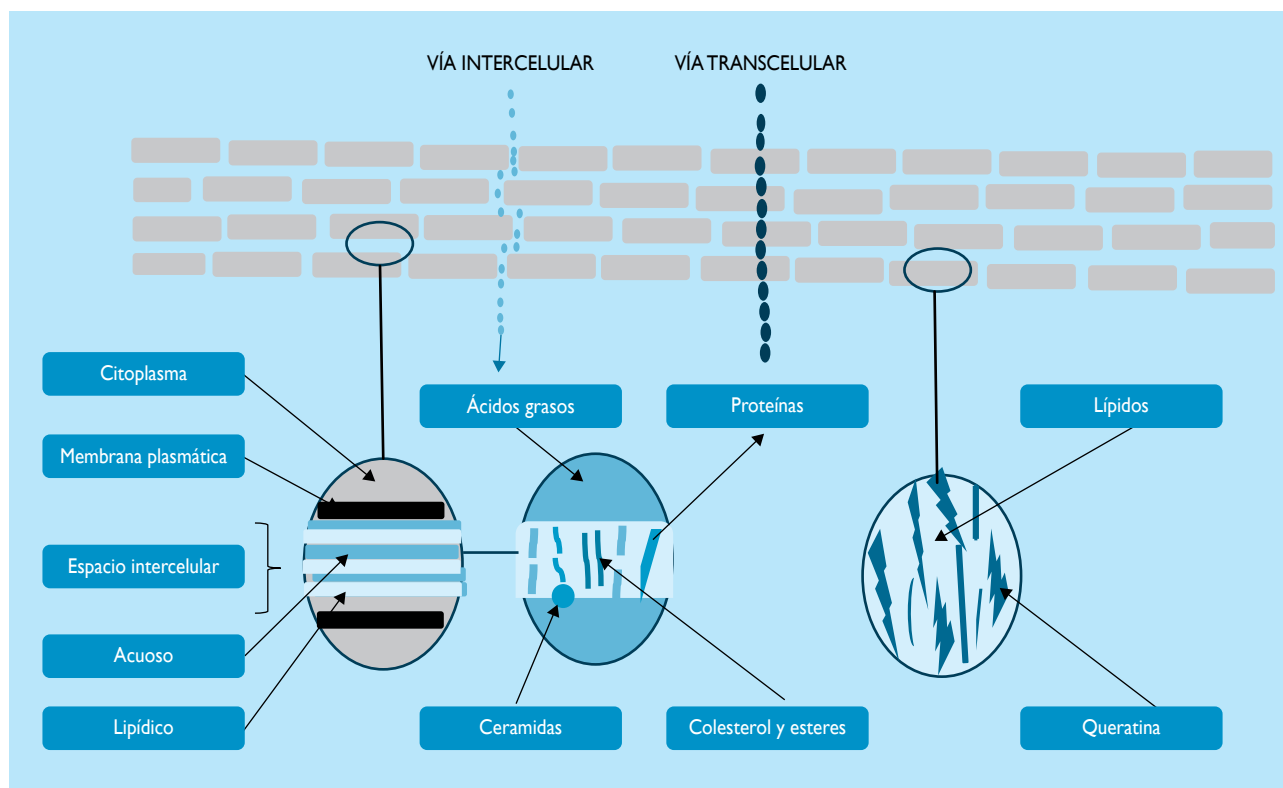


Figura 1. Estrato córneo: Estructura.

3. Paso a través de la dermis con acceso a la microcirculación sistémica

Cuando se administra una sustancia a través de la piel, puede alcanzar los capilares sanguíneos de la dermis a través de dos rutas fundamentales de acceso: la transepidérmica y la transapendicular.¹

VIAS DE PENETRACIÓN A TRAVÉS DE LA PIEL

Una vez que el principio activo llega a la interfase vehículo/piel puede ocurrir que se disuelva en el sebo y difunda a través del folículo piloso, glándula sebácea y sudorípara (vía transapendicular), o bien penetre en la capa córnea (vía transepidérmica). El estrato córneo representa el principal obstáculo de la piel a la penetración de medicamentos debido a su alto contenido de queratina, lípidos intercelulares y el bajo contenido de agua, considerándose el factor limitante en la velocidad de absorción.

De las vías de penetración, la vía transcelular parece ser la más importante, aunque para algunos autores la intercelular puede tener un papel importante en la absorción de medicamentos aplicados tópicamente. La importancia de estas vías de absorción estará en función de las moléculas utilizadas. Sustancias lipofílicas y de bajo peso molecular penetrarán rápidamente por la capa córnea y por los lípidos de la glándulas sebáceas. Las sustancias iónicas y compuestos polares polifuncionales difundirán más rápidamente a través de los anejos; al menos en los estadios iniciales antes que se establezca un equilibrio en la difusión a lo largo de la capa córnea.

La piel se comporta como una barrera a la hora de introducir una sustancia química, no obstante tiene cierto poder para absorber parte de un medicamento que se aplica por la vía tópica. Cuando se administra una sustancia a través de la piel, puede alcanzar los capilares sanguíneos de la dermis a través de varias rutas de acceso que se revizarán: Las rutas de absorción se muestran en la figura N° 2 y 3.

1. Transepidérmica

Atravesando la epidermis intercelularmente, intracelular o mixta. Es una vía lenta y difícil. Las moléculas polares y no

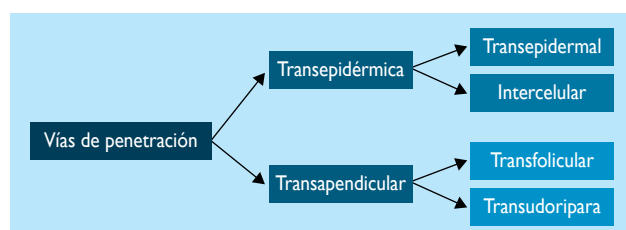


Figura 2. Rutas de absorción de un medicamento aplicado tópicamente.

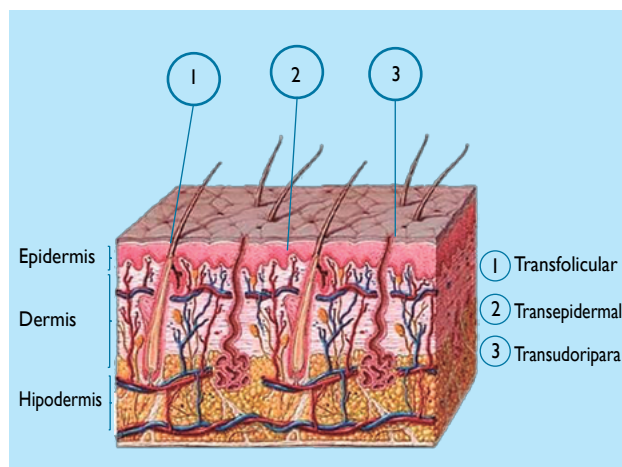


Figura 3. Vías de absorción percutánea.

polares difunden a través del estrato córneo por diferentes mecanismos. Las microvías fundamentales son¹:

a. Intracelular (Directo):

A través de los corneocitos. Es extremadamente difícil. Las sustancias polares y no polares difunden a través del estrato córneo por diferentes mecanismos¹. El estrato córneo se hidrata, acumula el agua cerca de la superficie de los filamentos de proteínas, y es a través de esta agua inmovilizada las moléculas polares pueden atravesar la piel. Las moléculas no polares, por el contrario, se disuelven y difunden a través de la matriz lipídica intracelular, no acuosa, que existe entre los filamentos de las proteínas, fundamentalmente, a través de los triglicéridos^{12,13}. La energía de activación de las moléculas no polares es algo más baja que la difusión de las moléculas polares.^{13,14}

b. Intercelular o paracelular:

A través de los espacios intercelulares (cemento intercelular organizada en bicapas o lamelas. Aunque es la mayor barrera que encuentran los fármacos en su paso a través de la piel, es la ruta de penetración que eligen la mayoría de fármacos para acceder a las capas más profundas de la epidermis^{13,15}. Compuestos liposolubles y compuestos hidrófilos en menos^{1,13}. La concentración de lípidos en la capa córnea influye en forma inversamente proporcional en el paso de sustancias acuosas y lipídicas, indicando que los lípidos y su concentración son los factores más importantes en la absorción percutánea¹. Es una ruta tortuosa y la difusión del principio activo se realiza por los canales lipídicos que hay entre las células del estrato córneo, que es la membrana biológica más impermeable¹³. Figura N° 4.

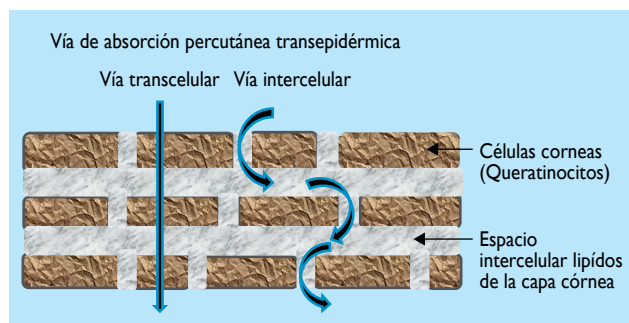


Figura 4. Representación esquemática de la capa córnea.

2. Transapendicular

Esta vía de absorción percutánea se realiza por los folículos pilosos y las glándulas sudoríparas ecninas. Es la vía más rápida. Ofrecen una muy limitada superficie para que las drogas penetren en forma considerable. Figura 5.

a. Transfolicular

Esta vía de penetración de las sustancias químicas se realiza por el aparato pilosebáceo, y está relacionado a la presencia de un mayor o menor número de folículos pilosos. En el hombre 40 - 70 /cm², dependiendo del lugar anatómico, animales: 4000/cm². Esta vía solo representa el 0.15 - 1.2% del total del volumen de difusión disponible.^{1,13}

El sistema pilosebáceo, está constituido por el pelo y la glándula sebácea. La existencia de ésta vía de penetración fue demostrada por Kackee y col. en 1943 quienes piensan que es la óptima para la absorción percutánea, ya que las moléculas sólo tienen que atravesar la capa basal del folículo pilosebáceo¹³. En el aparato pilosebáceo la epidermis se vuelve más delgada, hasta reducirse, al nivel de la base del pelo, a una única

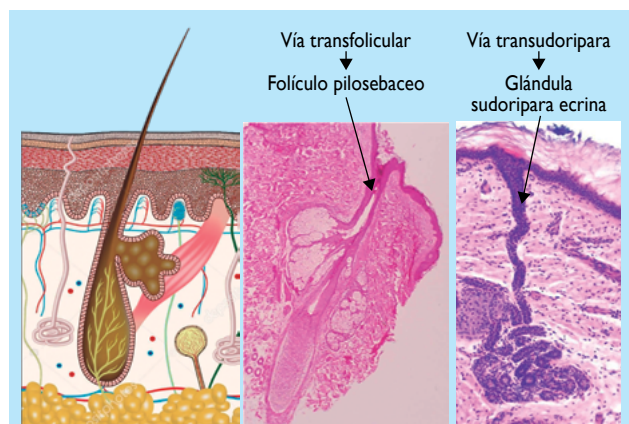


Figura 5. Vías de absorción transapendicular.

capa de células no queratinizadas¹³. Si el principio activo es capaz de difundir en el sebo del folículo pilosebáceo, podrá acceder a la dermis y llegar a la microcirculación sistémica con facilidad. Por ésta vía transfolicular, las partículas se absorben a través de la vaina epitelial unicelular no queratinizada, que corresponde al estrato basal germinativo, fácil de atravesar.¹³

Los medicamentos lipofílicos al disolverse en el sebo son capaces de superar esa barrera cutánea. Por esta vía se absorben sustancias que tienen un alto coeficiente de reparto (lípidos/agua), solubles en sebo.

b. Transudorípara

Es a través de las glándulas sudoríparas ecninas, tubos excretorios formados por células vivas, que se extienden desde la profundidad de la dermis hasta el estrato córneo. Es la vía menos importante ya que proporciona una pequeña ruta de absorción. Según William y Barry¹⁶ un centímetro cuadrado de piel humana puede contener 100 glándulas sudoríparas que pueden actuar como otra ruta difusional. Se cree que la difusión por ésta vía sigue el modelo de difusión por poros¹⁴. El flujo de sebo/sudor se opone a la penetración.

Los folículos pilosos y las glándulas sudoríparas endocrinas y apocrinas representan un camino potencial para superar la barrera epidérmica; su capacidad para la absorción percutánea es mínima, menos del 0,1%, pero a pesar de todo, incrementan la superficie de absorción de la piel¹³. Tanto la ruta transfolicular como la sudorípara pueden ser más importantes para la absorción de iones y para las moléculas de gran polaridad, que tienen una permeabilidad baja a través del estrato córneo.¹⁶

Las glándulas sudoríparas producen una sustancia de naturaleza acuosa, sudor, que se vierte al exterior a través del conducto que conecta la parte más profunda de la glándula con la superficie de la piel. Este sudor tiene un papel muy importante en la termorregulación corporal¹³. A través de ese conducto pueden acceder a la dermis sustancias de carácter polar, hidrófilas de bajo peso molecular y que sean solubles en el sudor; así puede llegar a la base de la glándula sudorípara, que al no ser queratinizada, no ofrece ninguna resistencia a ser atravesada y se producirá la absorción del compuesto.¹³

CINÉTICA DE LA ABSORCIÓN PERCUTÁNEA

La cinética de la absorción percutánea, explicada con la teoría física de la difusión es la **dosis finita**, es decir, una dosis que se aplica sobre la piel en forma de capa delgada y se absorbe gradualmente hasta terminarse, momento en el

cual su acción es nula. Este modelo representa la mayoría de las situaciones y ocurre cuando se instruye al paciente para que se aplique una crema sobre las áreas afectadas. La tasa de absorción o flujo desde la capa del medicamento aplicado sobre la piel hacia la circulación sanguínea tiene 3 fases⁵:

1. Fase de Latencia

Al comenzar el flujo a través de la capa córnea, la droga aún no atraviesa totalmente la epidermis para dirigirse hacia los capilares. El flujo es en ese momento 0 (cero), puesto que no hay medicación medible en los capilares sanguíneos.

2. Fase de aumento

Al pasar el tiempo, algunas moléculas atraviesan la capa córnea y entran en los capilares sanguíneos, lo cual hace cuantificable el proceso de absorción. Más tarde, una mayor concentración de la droga atraviesa la barrera cutánea y ocasiona la elevación de la curva de absorción.

3. Fase de caída

Cuando la cantidad de la droga aplicada comienza a disminuir a través del tiempo, la cantidad que se registra en los capilares también disminuye y se origina la fase de caída.

Otros factores involucrados en esta fase de disminución corresponden a pérdida de la droga por exfoliación, fricción o por lavado, lo cual reduce la concentración disponible en la superficie cutánea.

Aunque teóricamente es posible una absorción del 100% de la droga aplicada sobre la piel, los datos disponibles confirman que esto nunca se logra. En múltiples ensayos de absorción percutánea, ha podido comprobarse que diferentes sustancias tópicas después de una simple aplicación, tienen diferentes tasas de absorción. Figura 6.

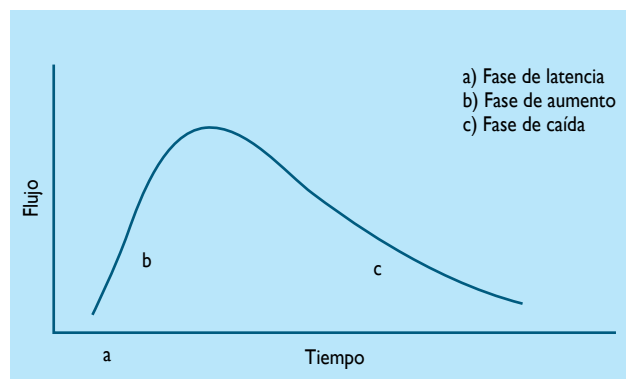


Figura 6. Modelo de absorción percutánea con dosis finita.

ESTADO CONTÍNUO VERSUS ESTADO NO CONTINUO

La descripción relacionada a la dosis finita del medicamento se refiere al estado de absorción no continua, la cual se termina y cesa la absorción. En cambio, si la dosis es infinita y nunca se termina por la disponibilidad permanente del medicamento, se obtiene el estado continuo de absorción. En el primer caso, el fenómeno es aplicable a la mayoría de las situaciones clínicas que requieren una aplicación del medicamento. En cambio en el segundo caso se refiere ante todo a la situación *in vitro* en la cual la epidermis, por la enorme cantidad de droga disponible, presenta un modelo de absorción continua con una curva plana de absorción máxima. Entre el primero y último caso pueden existir múltiples modelos intermedios en los cuales la concentración de la droga produce curvas diferentes de absorción relacionadas con la cantidad de medicamento disponible⁵. Figura 7.

MECANISMOS DE ABSORCIÓN Y PERMEACIÓN

Para que se produzca una acción farmacológica, el principio activo debe ser absorbido y llegar al receptor y se dan en:

- ▲ Capas superficiales o profundas
- ▲ Cavidades corporales
- ▲ Órganos internos después de haber llegado a la circulación sistémica.

La sustancia química atraviesa las diferentes capas de la piel, desde su fijación en la capa cornea hasta su absorción transcutánea. Debemos tener presente los siguientes conceptos importantes:

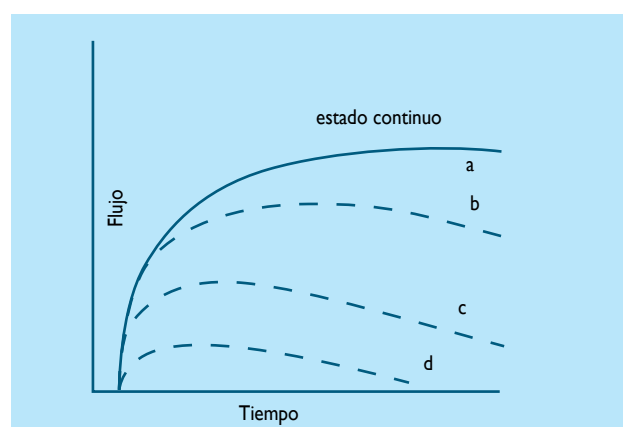


Figura 7. a) Modelo de absorción percutánea con dosis abundante de medicamento:

Se origina un estado continuo de absorción.

b, c y d) Modelos intermedios de absorción con dosis cada vez menores de medicamento que conducen a la fase de caída similar al modelo de la dosis finita.

1. Adsorción

Es una interacción reversible con estructuras cutáneas de una sustancia química al interior de una capa, su fijación específica o inespecífica a las proteínas cutáneas, su metabolismo epidérmico y su acumulación en las estructuras profundas de la piel. El principio activo es efectivo solamente en la superficie de la piel. La adsorción es un proceso por el cual moléculas son atrapadas o retenidas en las estructuras cutáneas.⁵

2. Penetración

Si el principio activo llega a las capas más profundas de la piel o de la mucosa

3. Permeación

Si el principio activo penetra a células y tejidos. Difusión a través de la capa.

4. Absorción

Si el principio activo pasa a través de la piel u otra barrera y llega al torrente sanguíneo y participa en el metabolismo. Figura 8.

Para que se lleve a cabo la absorción el principio activo debe atravesar una barrea compleja como la piel, y puede llevarse gracias a varios mecanismos de absorción^{18,19}:

1. Difusión pasiva
2. Absorción convectiva
3. Transporte activo
4. Difusión facilitada
5. Absorción por ion pareado
6. Pinocitosis.

DIFUSIÓN PASIVA

La difusión pasiva consiste en el paso de una sustancia a través de la membrana biológica en función del gradiente de concentración, es decir pasando de la zona de mayor concentración a una de menor concentración.^{18,19}

La velocidad de difusión de una sustancia a través de una membrana viene determinada por la primera ley de Fick, que dice que la velocidad de difusión (V) es directamente proporcional a una constante (K), a la superficie de absorción (A) y al gradiente de concentración (C1-C2) e inversamente proporcional al grosor de la membrana (D).

Ley de la difusión de Fick

$$V = K \frac{A (C1 - C2)}{D}$$

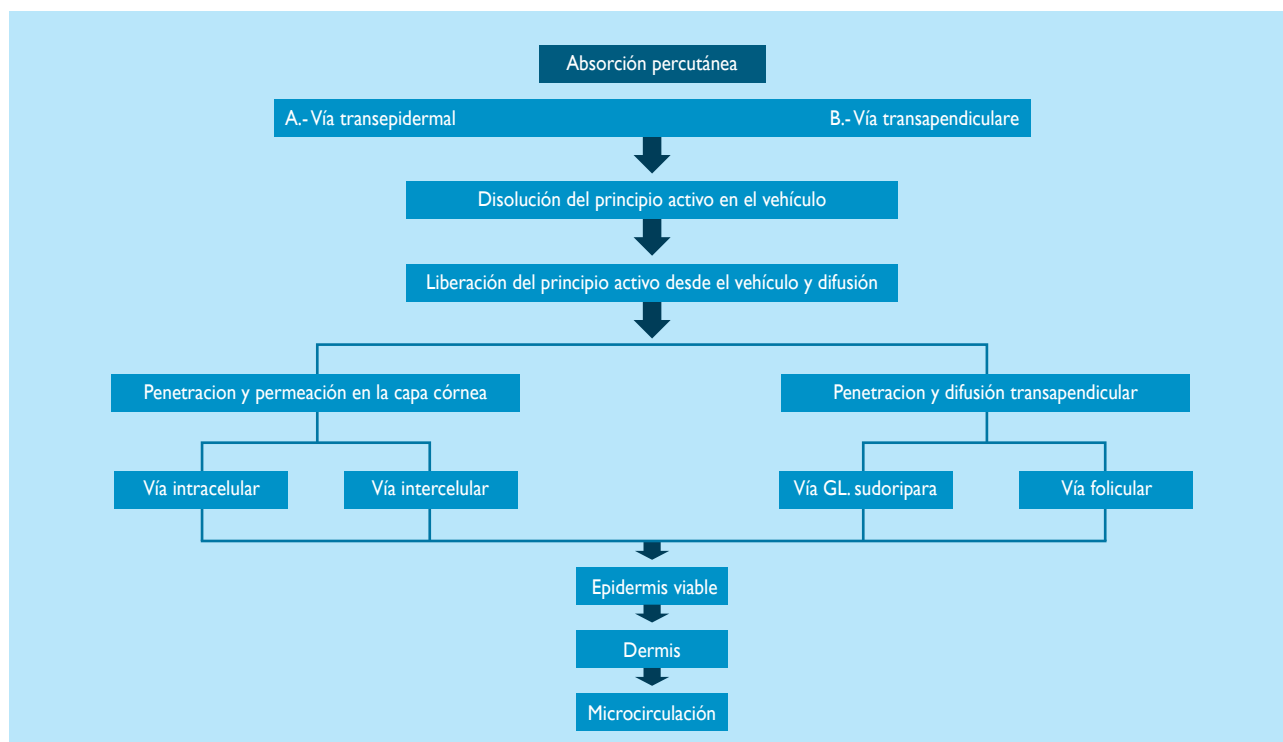


Figura 8. Vía de absorción y difusión a través de la piel.

Donde:

V = Flujo del fármaco

K = coeficiente de partición entre el estrato córneo y el vehículo del fármaco.

A = Superficie de absorción o coeficiente de difusión del fármaco en el estrato córneo ($\text{cm}^2 \times \text{seg}^{-1}$).

$C_1 - C_2$ = Gradiente de concentración o diferencia de concentración a través de la membrana ($\mu\text{g} \times \text{cm}^3$).

D = Grosor del estrato córneo (cm).

La constante K , depende a su vez de varios factores:

- ▲ Tamaño de la molécula
- ▲ Forma
- ▲ Grado de ionización
- ▲ Liposolubilidad.

La unidad de flujo, se expresa por unidad de área de la piel. Esto significa que la cantidad del fármaco liberado a través de la piel por unidad de tiempo es dependiente del área que cubre el sistema para la liberación transdérmica.

El flujo transcutáneo de compuestos a través del estrato córneo esta relacionado, en proporción directa, con el gradiente de concentración y puede atribuirse a la difusión pasiva.¹³

Compuestos altamente lipofílicos, con bajo peso molecular, demuestran que tiene mayor intervalo de flujo a través del estrato córneo. La alta lipofílicidad del fármaco hace que éste difunda a través de los lípidos, "cemento" rápidamente, pero es más lento cuando ellos se enriquecen de las capas acuosas de la epidermis. Para los compuestos hidrofílicos polares la barrera primaria es en realidad las capas lipídicas externas del estrato córneo (Berti y Lipsky 1995).¹³

ABSORCIÓN CONVECTIVA O DIFUSIÓN ACUOSA

Consiste en el pasaje de las drogas a través de canales o poros de las membranas celulares, siendo imprescindible que las moléculas posean un tamaño adecuado para atravesar los canales y que sean hidrosolubles.^{18,19}

TRANSPORTE ACTIVO

Se lleva a cabo en contra de una gradiente de concentración, con participación de transportadores específicos, y otra característica es la selectividad, saturabilidad y gasto de energía en forma de moléculas de ATP.^{18,19}

DIFUSIÓN FACILITADA

Proceso de transporte activo con selectividad y saturabilidad, pero se realiza a favor de una gradiente de concentración y no requiere gasto de energía.^{18,19}

ABSORCIÓN POR ION PAREADO

Ciertos iones orgánicos pueden asociarse transitoriamente a la forma no ionizada de una droga para formar complejos no cargados, liposolubles, capaces de absorberse por difusión pasiva.^{18,19}

PINOCITOSIS O ENDOCITOSIS

Proceso de pasaje de una sustancia a través de las membranas, en el cual la membrana celular puede englobar ciertas partículas líquidas que entre en contacto con ella, formando una vesícula pinocitótica. Es un mecanismo propio de algunas células por el que mediante la formación de vesículas originadas a partir de la membrana citoplasmática, introducen en su interior sustancias externas a ellas. Es un mecanismo que consume gran cantidad de energía, pero tiene la ventaja de introducir grandes cantidades de medicamento al interior celular.^{18,19}

PARÁMETROS QUE CONTROLAN LA ABSORCIÓN

La tasa de absorción percutánea se modifica de acuerdo a^{1,5}:

1. Concentración de la droga en el vehículo (gr/cc)
2. Coeficiente de partición de la droga entre la capa córnea y el vehículo
3. Coeficiente de difusión de la droga en la capa córnea (cm^2/seg).

CONCENTRACIÓN DE LA DROGA EN EL VEHÍCULO

La cantidad de droga disponible en la unidad de tiempo es un factor que condiciona la absorción percutánea; es decir, a mayor cantidad de droga, mayor absorción cutánea⁵. Sin embargo, existe un límite, una vez alcanzado el máximo de absorción, no importa si la cantidad de droga se aumenta, pues no podrá absorberse mayor cantidad del medicamento.^{1,5}

Otro factor de mayor importancia que el anterior lo constituye la *solubilidad de la droga en el vehículo*, lo que hace especialmente disponible para una mayor difusión. Por ejemplo existe la hidrocortisona al 0,1% más potente que otra al 1%, por razones de simple disponibilidad en forma soluble.^{5,20}

Para cuantificar este tipo de diferencia y potencia de los corticoides, es útil el test de vasoconstricción producida por estas drogas en la piel. Es éste test, al producirse una mayor absorción de corticosteroides, se produce mayor vasoconstricción, la cual es visible por el grado de palidez de la piel tratada.⁵

Los corticoides son pobremente solubles en agua, y se ha tratado de mejorar la solubilidad de la droga con propilenglicol. Con éste vehículo se logra una mayor penetración, pero no es posible evitar los efectos secundarios, en especial el ardor y la sensación de quemadura al aplicarlos sobre la piel enferma. De igual manera, al aumentar su acción también aumentan los efectos secundarios, tales como estrías, atrófia, rosácea, supresión suprarrenal, Cushing.⁵

El peso molecular de la droga presenta una relación inversa frente a la difusión.

COEFICIENTE DE PARTICIÓN DE LA DROGA ENTRE LA CAPA CÓRNEA Y EL VEHÍCULO

El **coeficiente de partición** se define como el equilibrio entre la solubilidad de la droga en la capa córnea versus la solubilidad en el vehículo. Mide en otras palabras la capacidad que tiene la droga para escapar del vehículo y penetrar en la piel. Por ejemplo, un valor de 2 significa que la droga es dos veces más soluble en la barrera que en el vehículo, mientras que el valor de 0.5 significa exactamente lo contrario.⁵

Al aumentar la solubilidad lipídica de un medicamento se favorece la absorción a través de la piel, lo cual refleja un aumento en el coeficiente de partición. Es decir, si se aumenta la solubilidad lipídica de una sustancia, el paso a través del estrato córneo también se aumenta⁵. Los compuestos farmacéuticos modernos contienen innumerables sustancias que modifican estos valores.

COEFICIENTE DE DIFUSIÓN DE LA DROGA EN LA CAPA CÓRNEA (CM²/SEG).

La difusión, es un factor que mide la restricción que impone la naturaleza misma de la matriz de la capa cornea al paso de las sustancias. A esta dificultad se añaden las características de las moléculas que se absorben⁵. El grado de disociación también afecta al coeficiente de difusión.

FACTORES QUE INTERVIENEN EN LA ABSORCIÓN PERCUTÁNEA

Además de los parámetros anteriormente discutidos, existen otros factores que modifican el transporte percutáneo de los medicamentos. Estos son:

1. Factores biológicos

- Edad del paciente
- Estado patológico de la piel
- Temperatura de la piel

- Variables anatómicas
- Zona de aplicación
- Hidratación cutánea y oclusión
- Metabolismo de la piel

2. Factores tecnológicos

- Relacionados con el modo de aplicación del producto
 - ▲ Extensión y espesor
 - ▲ Tiempo de contacto
- Relacionado con los excipientes
 - ▲ Coeficiente de repartición vehículo/estructuras cutáneas.

FACTORES BIOLÓGICOS

1. Edad del paciente

Por mucho tiempo se había pensado que la piel del niño era más delicada que la del adulto y por ende, la absorción más fácil. Sin embargo, se tiene suficiente evidencia para establecer que la piel del niño no presenta diferencia con la del adulto con referencia a la absorción percutánea, aunque sí existe diferencias en cuanto al grosor de las capas, particularmente de la dermis y del escaso pániculo adiposo al nacimiento⁵. Sin embargo, lo más evidente como diferencia es la enorme proporción entre la superficie cutánea de 1 a 9 y el peso de 1 a 21. Esta diferencia hace que la superficie de absorción sea enorme en el niño al tener en cuenta su bajo peso en proporción a la superficie cutánea. Es decir, para iguales superficies de absorción en el adulto y en el niño, los efectos de orden sistémico serán muy superiores en el niño, puesto que el peso es muy inferior en éste último^{5,21}. La importancia práctica de este hecho se ve claramente cuando se aplican sustancias potencialmente tóxicas. Ejemplo con el ácido salicílico, el niño recibe 2.7 veces más dosis que el adulto (mg/kg de peso).⁵

Por otra parte, se ha podido establecer que la piel del niño prematuro es más permeable a la absorción percutánea de productos porque la función barrera de la piel de los niños prematuros no está completamente desarrollada¹³. Se ha podido establecer en la piel de niños prematuros de 28 a 34 semanas de gestación, una mayor respuesta de vasoconstricción a la epinefrina tópica que en niños de 35 a 37 semanas, lo que sugiere que los primeros tienen una barrera cutánea menos efectiva⁵. De la misma manera se ha visto mayor pérdida transepidérmica de agua en los niños pretérmino comparados con los normales, indicando también una barrera cutánea menos eficaz⁵. Kalia y col. Sugieren que esa función se desarrolla in útero a las 34 semanas de gestación, y los niños que nacen prematuramente tienen

velocidades elevadas de pérdida de agua transepidérmica y dificultad para mantener la homeostasis y es también, es una puerta de entrada para el ingreso de las infecciones. Establecen que la función barrera completa es indiferente de la edad de gestación y se logra entre 2 – 4 semanas después del nacimiento¹³. Los resultados sugieren que niños que nacen con pesos ultra bajos (23 a 35 semanas de edad de gestación), el desarrollo completo de su estrato córneo puede requerir más de 4 semanas.

Otros factores que deben tenerse en cuenta en el niño cuando se trata de absorción de medicamentos son los siguientes⁵:

- Incompleto desarrollo renal
- Comportamientos hidroelectrolíticos diferentes
- Mayor cantidad de agua en el niño
- Relación extra-intracelular de agua más elevada
- Menor cantidad de tejido adiposo
- Disminución de la capacidad de las proteínas transportadoras de droga (mayor toxicidad a niveles más bajos).
- Menor capacidad hepática para metabolizar las drogas.

2. Estado de la piel

Las lesiones cutáneas que producen pérdida del estrato córneo hacen que aumente la absorción. La permeabilidad esta aumentada en algunos casos patológicos o dermatosis como eczemas, psoriasis y dermatitis seborreica.^{18,19}

Si existen heridas, la piel estará destruida en mayor o menor medida, y no realizara su función de barrera protectora, por consiguiente la absorción cutánea se incrementa y la habilidad para protegerse de la penetración de sustancias químicas disminuye.

3. Temperatura de la piel

Al aumentar la temperatura se incrementa la vasodilatación y la energía disponible para la difusión pasiva¹⁹. Cuando la piel este dañada o si el fármaco se aplica por ionoforesis, el flujo sanguíneo es fundamental¹⁸. Un incremento en el flujo sanguíneo puede reducir el tiempo de penetración de la droga¹³. Cambios en la circulación periférica puede afectar a la absorción transcutánea. La vasoconstricción retarda la penetración.¹³

4. Variables anatómicas

Las variaciones en la permeabilidad cutánea dependen del grosor de la piel; de la naturaleza de los lípidos del estrato córneo, de la densidad de los apéndices cutáneos, del coeficiente de reparto y de la solubilidad del fármaco entre el vehículo y la piel, provocando una gran variabilidad en la tasa de absorción.^{13,19}

5. Zona de aplicacion

Se distinguen entre 2 especies de estrato córneo:

- La capa córnea de palmas y plantas: Hasta 600 nanómetros de espesor.
- La capa córnea del resto del cuerpo: Aproximadamente 10 micrómetros de espesor.

La velocidad de difusión decrece en el siguiente orden: planta de los pies, palma y dorso de las manos, escroto y postauricular, axilas y cuero cabelludo, brazos, pierna y tronco.

6. Hidratación cutanea y oclusión

La hidratación de la capa córnea facilita el paso de sustancias a través de ésta membrana. Cuando la hidratación es completa, se incrementa de 5 a 10 veces el mecanismo de absorción. El mecanismo de hidratación consiste en aumentar el tamaño del poro, lo que provoca una alteración física del tejido, y un cambio en los coeficientes de difusión y de actividad del agente penetrante¹³. Además el efecto de hidratación es hinchar la capa córnea aumentando la superficie del tegumento, disminuyendo su densidad y resistencia a la difusión.¹⁸

La oclusión con el empleo de celofán o plástico sobre la piel ocasiona un incremento en la temperatura y humedad de la capa córnea, lo cual a su vez aumenta notoriamente la absorción percutánea, así mismo la naturaleza oclusiva del excipiente como el ministerato de isopropilo, la parafina líquida, la cera de abeja y los aceites vegetales aumenta la absorción.¹⁸

El aumento de la temperatura es directamente proporcional a la absorción percutánea. Al aumentar la temperatura se produce dilatación de los capilares de la piel.

7. Ph

La forma no ionizada se absorbe mejor que la ionizada.

8. Metabolismo de la piel

Existen importantes trabajos de investigación para conocer el papel de la piel como órgano metabólico dado el arsenal enzimático que posee, ya que en la piel puede haber fijación, degradación, y metabolismo a diferentes niveles ocasionados por los sistemas enzimáticos. Esto tiene una aplicación terapéutica importante, ya que se podrían administrar profármacos con características más adecuadas para atravesar la piel y a su vez allí sufrir el proceso metabólico que le convierta en el fármaco deseado. Enzimas tales como proteasa, glucosidasas y fosfatos, son excretados por los cuerpos de Odland.¹⁸

OTROS FACTORES INVOLUCRADOS EN LA ABSORCIÓN

Además de los parámetros anteriormente mencionados, existen otros factores que modifican el transporte percutáneo de los medicamentos. Estos son:

Grosor de la capa córnea

En términos generales, el grosor de la capa córnea es inversamente proporcional a la absorción percutánea. A menor espesor, mayor penetración.^{1,5}

Surfactantes

Los jabones y detergentes son compuestos muy dañinos cuando son aplicados sobre la piel. El laurato de sodio y el lauril sulfato sódico causan daño en la capa córnea y deterioran la barrera cutánea.^{1,5}

Solventes

Los solventes volátiles son dañinos para la barrera cutánea, pues disuelven los componentes lipídicos del espacio intercelular. La acetona, éter, cloroformo y etanol, extraen los lípidos del espacio intercelular y facilitan la absorción percutánea.^{1,5}

FACTORES TECNOLÓGICOS

Relacionados con el modo de aplicación del producto:

1. Extensión y espesor
2. Tiempo de contacto

El modo de aplicación y el tiempo de contacto pueden influir en la absorción del producto químico aplicado sobre la piel. Se ha observado por ejemplo que múltiples aplicaciones de hidrocortisona incrementan su absorción y biodisponibilidad. En capas de distinto grosor con frecuencia y tiempo de contacto con la formulación, y con o sin oclusión, fricción y masaje pueden modificarse la absorción del producto aplicado sobre la piel.^{18+h}

Relacionado con los excipientes:

1. Factores físico-químicos

Se refieren fundamentalmente al fármaco y al vehículo utilizado para su aplicación. La finalidad del vehículo deberá ser únicamente depositar el fármaco en el lugar donde debe absorberse (estrato córneo), en las condiciones óptimas para que esa absorción tenga lugar, de forma que la misma dependa únicamente de las características físico-químicas del propio fármaco. Sin embargo, el vehículo puede modificar el grado de penetración del fármaco interactuando con el mismo por

la afinidad, reteniéndolo y dificultando de ese modo su cesión.¹³

El vehículo, también puede interactuar con los componentes de la membrana modificando su viscosidad y la ordenación de sus constituyentes, o bien puede ejercer su influencia, indirectamente, desarrollando efecto oclusivo que incrementará el grado de hidratación del estrato córneo.

Con respecto al fármaco, lo que interesa tener en cuenta es, fundamentalmente su coeficiente de difusión a través de la piel. Su lipofilia intrínseca, las concentraciones que vamos a utilizar y la influencia del pH sobre la penetración.

El *coeficiente de difusión* es un valor que representa la facilidad con que cada soluto en particular se mueve en un disolvente determinado. En el paso de las moléculas a través de membranas, la difusión viene determinada por la resistencia que oponga el medio al desplazamiento de la misma. La resistencia que ofrece la membrana es función de las características físicas del penetrante, de la viscosidad y de la temperatura del medio, y de las interacciones químicas producidas entre moléculas de xenobióticos y los constituyentes de la membrana y el vehículo.¹⁸

2. Coeficiente de repartición vehículo/estructuras cutáneas

El coeficiente de reparto de una sustancia, también llamado coeficiente de distribución o coeficiente de partición, es el cociente o razón entre las concentraciones de esa sustancia en las dos fases de una mezcla formada por dos disolventes inmiscibles en equilibrio. Por tanto, este cociente mide la solubilidad diferencial de una sustancia en esos dos disolventes.

El equilibrio de una sustancia entre dos fases se expresa mediante la siguiente ecuación:

$$C_p = \frac{C_s}{C_e}$$

Donde:

C_s= concentración de la molécula en el disolvente orgánico

C_e= concentración de la molécula en el agua.

Se sabe que a mayor coeficiente de reparto O/A aumenta el grado de absorción.

PROMOTORES DE LA ABSORCIÓN

1. Aumentan la permeabilidad de la piel, modificando la resistencia del estrato córneo.

2. Pueden o no ser específicos de una vía de penetración. Para la vía polar o transcelular: hidratación o hinchamiento de la queratina. Produce cambios conformacionales en su estructura.

Para la vía apolar o paracelular: Favoreciendo la disolución en los lípidos intercelulares.

3. Mecanismo doblwe o uso de sistemas binarios.

PRINCIPALES PROMOTORES

1. Agua y disolventes orgánicos
 - ▲ Alcoholes, glicoles, DMSO, ...
2. Fosfolípidos, tensoactivos y sales biliares
 - ▲ Glicocolato sódico
3. Ácidos grasos y ésteres
 - ▲ Ácido oleico, miristato de isopropilo
4. Otras moléculas
 - ▲ Aminoácidos
 - ▲ Terpenos
 - ▲ Urea y derivados
 - ▲ Pirrolidonas

REQUISITOS DEL PROMOTOR IDEAL

1. Farmacológicamente inactivo
2. No tóxico, no irritante, no alergénico
3. Debe reducir la resistencia cutánea unidireccionalmente
4. Física y químicamente compatible con el principio activo y excipientes
5. Buen disolvente de los principios activos
6. Sin olor, color y sabor

ASPECTOS IMPORTANTES A CONSIDERAR

- ▲ Las drogas tópicas, migran por un proceso de difusión pasiva por gradiente de concentración.
- ▲ En enfermedades en las cuales la capa córnea está dañada, la concentración de la droga será superior en la piel enferma que en la normal.
- ▲ Casi todas las drogas aplicadas en forma epicutánea tienen un flujo constante por varias horas, y el proceso de penetración es generalmente lento, siendo suficiente una o dos aplicaciones diarias.

- ▲ El grado de absorción es directamente proporcional al área de superficie tratada.
- ▲ La absorción es inversamente proporcional al espesor de la piel de la zona tratada.
- ▲ La piel agrietada, las superficies erosivas y los pliegues ofrecen un mayor grado de permeabilidad.
- ▲ La absorción percutánea puede favorecerse con diversas técnicas.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Sánchez-Saldaña L. Farmacología tópica. En *Dermatología Formulación Magistral Arte y Ciencia*. Lima, 2ª Ed. Edición REP SAC. 2016:47-54.
2. Absorción percutánea – Estética medica. En www.esteticamedica.info/noticias/val/50-37/absorcion-percutanea.html
3. Brisson P. Percutaneous absorption. *Canadian Medical Association Journal* 1974;110(10):1182-1185.
4. Rodríguez I. Agentes promotores de la permeación percutánea. *Rev Cubana Farm* 1998;32(1):1-7.
5. Falabella R. Absorción percutánea. *Separata Laboratorio Alcon*.
6. Fennin, B.C; and Morgan T.M.. transdermal Penetrations enhancers: Applications, Limitations, and Potential. *J. Pharm. Sci.*, 199;88(10):955-957)
7. Carpentieri-Rodríguez L,N.; Modolo J.; Hinke I. Percutaneous Absorption Enhancers: Mechanisms and Potential. *Brazilian Archives of Biological and Technology*, 2007;50 (6):940-961. obs
8. Blank L.,H. Further evaluations on factors which influence the wáter content of the stratum corneum. *J. Invest. Dermatol* 1953;21:259-269.
9. Marcano ME; Gonzales F. Barrera cutánea. *Dermatología venezolana* 2006;44(2):5-12.
10. Armengot-Carbo M., Hernandez-Martin A y Torrello A. Filagrina: Papel en la barrera cutánea y en el desarrollo de patología. *Actas Dermasifiliogr*. 2015;106(2):86-95.
11. Wickett R, Visscher M. Structure and function of the epidermal barrier. *American journal of infection control* 2006;34(10):S98-S110.
12. Scheuplein RJ., Mechanism of percutaneous absorption II. Transient Diffusion and the relative Importance of Varies Routes of skin penetration. *J. Invest. Dermatol*. 1967;48(1):79-88.
13. Ariza AM. Sistemas transdermicos: Influencia del tipo de membrana en la transferencia del ácido salicílico a través de la piel. Tesis para optar el grado de doctor. Madrid. Universidad de Complutense de Madrid. 2004.
14. Idson B. Percutaneous absorption. *Journal of Pharmaceutical sciences*. 1975;64(6):901-924.
15. Stougtou RB. Percutaneous absorption of drugs. *Annal Review of Pharmaceutical and toxicology*. 1989;29:55-69.
16. Williams AC.;Barry BV. Skin absorption enhancers. *Critical reviews in therapeutic drug carrier system*. 1992;9(3,4):305-353.
17. Jennifer K. Undetanding transdermal medication. *Profesional Nurse* 1994;10(2):121.125.
18. Agamez S., Herrera D. Teoría de la absorción percutánea. En *Absorción percutánea-Scribd* <https://es.scribd/doc/64016123/absorcion-percutanea>
19. Garcia D., Rodriguez M. Teoría de la absorción percutánea. En www.academia.edu/8743955/TEORIA_DE_LA_ABSORCION_PERCUTANEA_I_2
20. Whiterfield M., Mc. Kenzie A.W., A new formulation ol 0.1% hydrocortisone crean with caso constrictor activity and clinical effectiveness. *Br. J. Dermatol*. 1075;92:585.
21. West P, et al. Pharmacology and toxicology of infant skin. *J. Invest. Dermatol*. 1981;76:147-150.

Correspondencia: Leonardo A. Sánchez-Saldaña
dr_leonardosanchez@yahoo.es

Fecha de recepción: 05-04-18
Fecha de aprobación: 17-05-18