

MESOTERAPIA MEDIANTE ELECTROPORACIÓN POR RADIOFRECUENCIA EN PODOLOGÍA

Gabriel Domínguez Maldonado¹, Manuel José Freire Rosales², Lourdes Lozano Soler³, Cristina Algaba Guisado⁴, Eva M. Bon Busatori⁵.

1. Prof. Contratado Doctor. Departamento de Podología. Universidad de Sevilla.
2. Prof. Titular de Universidad. Departamento de Electrónica y Electromagnetismo. Universidad de Sevilla.
3. Licenciada en Física. Máster en Física Médica por la Universidad de Sevilla.
4. Becaria Área Clínica de Podología. Universidad de Sevilla.
5. Podóloga Asistencial Área Clínica de Podología. Universidad de Sevilla.

CORRESPONDENCIA

Gabriel Domínguez Maldonado
Facultad de Enfermería,
Fisioterapia y Podología
C/Avicena, s/n. Sevilla

RESUMEN

El reciente conocimiento científico sobre los efectos de los campos eléctricos en los tejidos corporales ha desarrollado una nueva modalidad de terapia instrumental con corrientes eléctricas como vehículo físico para la aplicación transdérmica de fármacos tópicos, principalmente antiinflamatorios no esteroideos. La técnica tradicional de mesoterapia, descrita por primera vez en 1952, está dando lugar a nuevas modalidades de aplicación de sustancias activas por medio de corrientes eléctricas, radiaciones, etc, que permiten prescindir de infiltrar el tejido. Estas técnicas se reencuentran con los tratamientos tradicionales de sonoforesis e iontoforesis, aunque una reciente forma de electroterapia con corrientes pulsadas de 1MHz ha aportado evidencias científicas de una mayor penetración de la sustancia activa en los tejidos corporales cuando esta modalidad de corriente es empleada en lugar de otras técnicas de terapia física tradicionales. En el presente texto se presenta la electroporación como alternativa de tratamiento a la iontoforesis y la ultrasonoforesis, por presentar un modelo teórico de mecanismo de acción mejorado respecto a ambas técnicas.

PALABRAS CLAVE

Podología Física, Mesoterapia, Electroporación, Iontoforesis, Sonoforesis.

ABSTRACT

The latest scientific knowledge on the effects of electric fields in the body tissues has developed a new form of therapy instrumental with electric currents as a physical vehicle for the transdermal application of topical drugs, mainly NSAIDs. The traditional technique of mesotherapy, first described in 1952, is leading to new ways of applying active substances by electric current, radiation, etc., without allowing to infiltrate the tissue. These techniques are reunited with traditional treatments sonoforesis and iontophoresis, although a recent form of electrotherapy 1MHz pulsed currents has provided scientific evidence of increased penetration of the active substance in body tissues when this type of current is used instead of other techniques of traditional physical therapy. Electroporation as an alternative treatment and iontophoresis ultrasonophoresis show, to present a theoretical model of mechanism of action improved over both techniques herein.

KEY WORDS

Podiatry Physics, mesotherapy, electroporation, iontophoresis, Sonophoresis.

CONCEPTO

El término mesoterapia se define como método mínimamente invasivo y no quirúrgico para la administración de fármacos mediante infiltraciones intradérmicas o subcutáneas. Los componentes más usados suelen ser extractos de plantas, agentes homeopáticos, fármacos, vitaminas y otras sustancias bioactivas; aunque actualmente se están empleando sustancias medicamentosas especialmente para el tratamiento del dolor¹.

El término mesoterapia fue acuñado en 1952 por el doctor Michel Pistor^{1, 2}, el cual utilizaba la técnica para el tratamiento del dolor y los desórdenes vasculares. Aunque esta técnica fue desarrollada para los fines anteriormente mencionados, debido a un incremento de la demanda de métodos no invasivos y del auge de la publicidad en los últimos años se ha producido un gran interés para su aplicación en tratamientos cosméticos.

La mesoterapia posee en la actualidad una amplia variedad de aplicaciones, especialmente en el campo de la dermatología estética. Se suele usar en el tratamiento del dolor, celulitis, flacidez, desórdenes vasculares y linfáticos, alopecia y psoriasis.

Según Oliveira et al², las últimas investigaciones muestran el uso de la mesoterapia con beneficios en el tratamiento de tendinitis, cervicobraquialgia, enfermedades músculoesqueléticas y en dolor periodontal. Un estudio piloto demostró la eficacia de la utilización conjunta de la mesoterapia y la aplicación de láser, teniendo resultados muy positivos en dolor lumbar y sacroilíaco.

En 2007, Herreros et al³ publicaron el primer estudio en una revista médica indexada en el cual evaluaba las consecuencias histológicas en los procedimientos de mesoterapia. Su trabajo demostró un aumento significativo del número de fibras elásticas y de colágeno en la zona tratada, además de una gran mejoría en la textura de la piel.

Aunque en sus inicios de esta nueva forma de tratamiento sólo se contemplaban indicaciones orientadas a la medicina estética, actualmente, existe evidencia de que la aplicación de sustancias analgésicas con esta modalidad de tratamiento resulta eficaz para el tratamiento del dolor muscular^{2, 4, 5}.

TÉCNICA DE APLICACIÓN

Para una correcta aplicación de mesoterapia debe limpiarse previamente la piel con una solución antiséptica sin alcohol pudiendo utilizarse anestésico tópico antes de realizar las infiltraciones. Cada sesión dura entre 10 y 30 minutos. En general, se realizan de una a tres sesiones en casos agudos, como lesiones deportivas, y de diez a quince sesiones cada seis meses o un año para casos agudos como celulitis. Las técnicas de infiltración se clasifican en¹:

- Punto por punto: Infiltraciones de 0,02-0,05 ml de solución perpendicular a la piel a una profundidad de 4 mm y separadas de 1 a 2 cm.
- Cobertura: Se trata de infiltraciones más superficiales (2 mm) orientadas 45° con respecto a la piel mientras se aplica luz, manteniendo una presión positiva constante en el émbolo. Esta suele ser la técnica más molesta para el paciente.

- Epidérmica: Es la más superficial de todas las técnicas en las que la capa basal de la piel no es traspasada ya que solo se realiza a 1 mm de profundidad. Se utiliza un patrón de rejillas con intervalos de 1 cm sobre la totalidad del área afectada.
- Formación de pápula: La zona de aplicación es el área dermoepidérmica, entre 2 y 4 mm, dejando una pápula.

Es importante informar al paciente de antemano de la posible aparición de picazón, hematomas, dolor, quemazón e inflamación en la zona tratada. La aplicación de frío local antes y después del procedimiento disminuye el riesgo de aparición de inflamación.

EFFECTOS SECUNDARIOS

Aunque se trate de una técnica segura se han dado casos de posible efectos adversos como náuseas, vómitos, dolor leve, hiperestesia, edema, picazón y eritema. Otros efectos asociados se pueden deber a una mala praxis del facultativo a la hora de realizar las infiltraciones infecciones o úlceras^{1, 6}.

CONTRAINDICACIONES

Las contraindicaciones de este procedimiento se basarán en las propias de las sustancias utilizadas en la infiltración, aunque como regla general estaría contraindicado su uso en menores de edad, paciente con diabetes mellitus, índice de masa muscular >30, embarazadas, mujeres en periodo de lactancia, alteraciones cardíacas severas, problemas renales o fenómenos tromboembólicos^{1, 5, 6}.

MESOTERAPIA SIN AGUJAS

La evolución de esta técnica ha incluido en los últimos años una modalidad de aplicación de sustancias activas a través de la piel sin el uso de agujas^{1, 7}, utilizando como vehículos de transmisión distintas formas de energía, como son las corrientes eléctricas, ondas electromagnéticas o mecánicas.

La mesoterapia sin aguja es mayormente utilizada en el tratamiento de la celulitis, rejuvenecimiento facial, hiperpigmentación, reducción de arrugas, imperfecciones y lifting. Las ventajas que posee con respecto a la mesoterapia tradicional es que es completamente indolora, no existe riesgo de aparición de hematomas, eritemas o hinchazón. También es importante señalar que las sustancias administradas pueden llegar a niveles más profundos con una respuesta casi inmediata, además de tratarse de un método más rentable¹.

Algunas de estas técnicas son anteriores incluso a este momento de auge en el empleo de la mesoterapia, y por lo tanto, han sido rescatadas y actualizadas bajo esta nueva terminología, mesoterapia sin agujas, aunque realmente no suponen en muchos casos ninguna diferencia con la técnica tradicional de iontoforesis o ultrasonoforesis. Existen sin embargo, otras técnicas de mesoterapia con electroterapia no-

vedosas desarrolladas en la actualidad y que presentan diferencias desde el punto de vista físico respecto a la iontoforesis⁸.

La justificación de esta nueva modalidad menos agresiva radica en la mayor comodidad para el paciente, pero sobre todo en la reducción de infecciones a consecuencia de las múltiples infiltraciones necesarias para el tratamiento de cualquier patología⁹.

ULTRASONOFORESIS

Esta técnica consiste en el empleo de ultrasonidos con objeto de facilitar el paso transdérmico de sustancias mediante fenómenos de cavitación, bien debidos a la formación de microburbujas gaseosas en las membranas celulares, o bien debido a un agrandamiento de los poros celulares ya existentes en la capa córnea. La primera referencia existente del empleo de esta técnica data de los años 50, y se refiere a la aplicación por parte de Fellinger y Schmid de ultrasonidos en combinación con pomada de hidrocortisona para el tratamiento exitoso de una poliartritis digital¹⁰. Físicamente, los pulsos de ondas ultrasónicas producen burbujas gaseosas producto de la cavitación en las capas lipídicas que permeabilizan temporalmente la piel, facilitando el paso de grandes moléculas de principios activos y abriendo canales a través de la capa externa de las células cutáneas. Cuando cesa la acción de los pulsos de ultrasonido, los lípidos se reordenan rápidamente y la piel recobra su permeabilidad habitual. En medicina los ultrasonidos se emplean en el rango de frecuencias de 20 KHz a 16 MHz y con intensidades de hasta 3 W/cm²¹⁰. Los distintos rangos de frecuencia empleados se corresponden con diferentes aplicaciones: alta frecuencia para el diagnóstico mediante ecografía (3-10 MHz), frecuencias medias para terapia (0.7-3 MHz), y frecuencias bajas (18-100 KHz) combinadas con alta potencia para la litotricia, entre otras aplicaciones¹⁰. Se ha comprobado que las frecuencias bajas (20 KHz) resultan más eficientes que las terapéuticas (1-3 MHz) a la hora de permeabilizar las membranas celulares, incrementando el transporte transdérmico hasta tres órdenes de magnitud¹⁰. La ultrasonoforesis representa un método local, no invasivo, rápido y apropiado para el transporte de fármacos de peso molecular bajo, así como de macromoléculas, a través de la piel. En la actualidad, se aplica en el ámbito hospitalario en compuestos farmacéuticos mezclados con agentes tipo gel, crema o ungüento, que permiten transferir la energía desde el transductor ultrasónico a la piel.

Los fármacos más empleados comúnmente en sonoforesis suelen ser antiinflamatorios no esteroideos, corticoides, pomadas enzimáticas, antisépticos o anestésicos locales⁸.

IONTOFORESIS

En la técnica de iontoforesis se emplean dos electrodos, cada uno de ellos con un depósito de principio activo de la misma polaridad que el electrodo, que se ponen en contacto con la piel y a los que se aplica una corriente continua (o galvánica). Físicamente, la iontoforesis se basa en la repulsión eléctrica de las cargas depositadas en un electrodo al tener el mismo signo que la polaridad del electrodo (en la electrólisis, al contrario, el electrodo atrae iones de signo

contrario). Las corrientes eléctricas continuas que se emplean son de bajo voltaje y con densidades de corriente del orden de 0.5mA/cm²¹¹. La incorporación de sustancias (de al menos 4 kDa) al medio interno se produce por mecanismos electroforéticos (movimiento de partículas cargadas bajo fuerzas electrostáticas en un campo eléctrico). Mediante iontoforesis pueden ser administrados por vía transdérmica principios activos afines a cada electrodo como antiinflamatorios cargados, proteínas como vasopresina e insulina que son fácilmente ionizables, e incluso péptidos. El principal inconveniente es que se han de satisfacer ciertos parámetros eléctricos y químicos con el fin de que la ionización de la sustancia sea apropiada para poder permitir el paso de la corriente a través de la piel y el paso de la sustancia en sí. Además, el flujo electro-osmótico debe ser apropiado para facilitar dicho paso. Esto requiere conocer parámetros tales como la impedancia de la piel y el grado de ionización de la sustancia a administrar. Se debe tener en cuenta también que el número de iones transferidos es directamente proporcional a la concentración iónica de la solución donde está el principio activo, a la densidad de la corriente empleada y al tiempo de flujo de la corriente. También es importante limitar la densidad de corriente puesto que, normalmente, la piel no tolera densidades de corriente superiores a 1 mA/cm² sin producir quemaduras bajo el electrodo. Sus indicaciones se derivan del principio activo a utilizar. Puede ser de analgesia local, antialérgico, antiinflamatorio (local), vasodilatador-revascularizante, vasoconstrictor, descontracturante-fibrinolítico (colágeno), relajante muscular, cicatrizal, neurotrófico local, antiséptico, antifúngico, trombolítico, reabsorbente de edemas-hematomas y anestésico local superficial. Entre sus ventajas: no tiene efectos digestivos, facilita la aplicación de compuestos de alto peso molecular (al menos 4 kDa)¹¹ y su tiempo de absorción es más corto que la introducción pasiva del medicamento. Y sus principales desventajas: irritación, dolor, edema, quemaduras cáusticas, riesgo de shock eléctrico, paro cardíaco, limitaciones en el transporte de moléculas, sólo es útil con medicamentos ionizables, dificultad para precisar dosis exacta, no factible a altas concentraciones y requiere precaución con medicamentos de efecto potente con baja concentración.

ELECTROPORACIÓN

también conocida como electroporación, esta técnica consiste en una perturbación estructural transitoria en las membranas bicapa lipídicas debido a la aplicación de pulsos de alto voltaje¹². Se ha constatado este fenómeno en diferentes membranas bilipídicas tales como los liposomas, así como en membranas de células de bacterias, levaduras vegetales, o en estructuras complejas como el estrato córneo¹¹. Se ha evidenciado que permite mayor transporte de principios activos que la iontoforesis¹¹, lo que sugiere que la electroforesis por sí sola no puede explicar el transporte de principios activos a través de la piel y que la estructura de la piel debe ser alterada por el pulso de campo eléctrico. Los pulsos de campo eléctrico que se emplean perturban de forma transitoria la disposición de los lípidos de la bicapa lipídica de la membrana celular, creándose poros o caminos acuosos temporales en la membrana y aumentando así su permeabilidad. La diferencia de potencial eléctrica

co a través de la membrana celular en el equilibrio, o potencial transmembrana, es del orden de -0.1 V^{13} . La electroporación se produce al aplicar pulsos de campo eléctrico que elevan este potencial en la célula hasta 1 V durante un intervalo de tiempo que suele variar de $10 \mu\text{s}$ a 10 ms^{12} . El principio activo debe traspasar el estrato córneo, primera barrera en la piel. El estrato córneo tiene unas 100 membranas bicapa lipídicas en serie¹². Es necesario entonces aplicar un voltaje externo de entre 100 a 1500 V para garantizar un voltaje transdérmico de $30 - 100 \text{ V}$ (dado que existe una caída de voltaje significativa por la electroporación, el voltaje transdérmico es sólo una fracción del aplicado, entre el $10 - 50 \%$, debido a la resistencia relativa de la piel), con lo cual se obtiene un rango de voltaje para la electroporación en las células de $0,3 - 1,0 \text{ V}$ por bicapa¹². Los campos de alta frecuencia que se emplean en electroporación se encuentran en el rango de 500 KHz hasta 1 MHz , para los cuales el periodo de la señal es inferior al tiempo de carga de las membranas de plasma $1 \mu\text{s}^{14}$. Estos valores de frecuencia son los que presentan mejores resultados a la hora de penetrar las capas epiteliales sin introducir un calor significativo por efecto Joule¹⁴. Los poros creados son por lo general reversibles y desaparecen al cabo de un tiempo del orden del minuto después de eliminado el campo aplicado¹². Se tiene evidencia indirecta de la creación de los poros y se estima su tamaño en menos de 10 nm^{12} . Los poros permiten que algunas moléculas traspasen la membrana con objeto de que un principio activo actúe a nivel sistémico en determinadas patologías o, incluso, que se introduzca ADN que pueda modificar el de la célula como terapia genética¹³. No obstante, mediante el control de la amplitud y duración de los pulsos puede lograrse la irreversibilidad de los poros y con ello la destrucción de la célula, siendo esta electroporación irreversible un método empleado para la esterilización o la eliminación celular en patologías como el cáncer bajo determinadas condiciones¹². Se ha constatado tanto "in vitro" como "in vivo" que la aplicación de pulsos de alto voltaje en aplicaciones transdérmicas de principios activos permite el uso de compuestos transportables de al menos 40 kDa^{12} , esto es, tamaños de molécula mucho mayores que con ultrasonoforesis.

APLICACIÓN PRÁCTICA DE MESOTERAPIA MEDIANTE ELECTROPORACIÓN

La aplicación práctica de la técnica requiere de un equipo de electroterapia que genere un pulso de campo eléctrico capaz de modificar el potencial eléctrico de la célula, y con capacidad de penetración. Para ello, el campo eléctrico utilizado debe ser pulsátil con una frecuencia de emisión en el rango de la radiofrecuencia (el término "radiofrecuencia" designa a las ondas electromagnéticas cuya frecuencia cae en el rango de los MHz y no implica necesariamente la existencia de radiación, como ocurre en este tipo de terapia). La figura 1 muestra una sesión de tratamiento de mesoterapia por electroporación utilizando un equipo de electroterapia de diatermia con una frecuencia de emisión de 1 MHz y una técnica monopolar¹⁵, y en el que la potencia se reduce para disminuir los efectos térmicos de la diatermia pero al mismo tiempo hacer posible la electroporación,

En la técnica monopolar, el electrodo metálico activo se encuentra dentro del cabezal de aplicación, y la piel del paciente se comporta como toma de tierra o electrodo de referencia. Entre ambos electrodos se coloca un material dieléctrico que actúa como aislante (el material dieléctrico que constituye el cabezal), por lo que no hay una corriente eléctrica de conducción directa desde el electrodo activo hacia el paciente. Este sistema genera por lo tanto un campo eléctrico oscilante que induce una corriente alterna dentro de los tejidos corporales y que actúa sobre los potenciales eléctricos celulares de la zona en la cual actúa. El efecto fisiológico del campo eléctrico generado con este sistema consiste en modificar el campo eléctrico celular y alterar el potencial de membrana incrementando la permeabilidad de la misma, lo que facilita la absorción de la sustancia activa por difusión.



Fig. 1. Aplicación de Mesoterapia mediante Electroporación con Ketoprofeno tóxico.

En la aplicación de diatermia, para facilitar el deslizamiento del cabezal sobre la piel es necesario el uso de un medio de transmisión, que suele ser una sustancia aceitosa sin contenido acuoso. Si entre ambas superficies se aplicara una sustancia con contenido acuoso, esto es, conductora, la elevada corriente eléctrica inducida en dicha sustancia disiparía calor, lo que provocaría lesiones tisulares por hipertermia de los tejidos superficiales (la corriente alterna disipa más energía en las sustancias conductoras que en las aislantes, al contrario de lo que sucede con la corriente continua).

En las aplicaciones de mesoterapia, el aceite que habitualmente se usa para este acoplamiento se sustituye por el preparado medicamentoso de la sustancia activa que penetrará por difusión a través de los poros creados, que habitualmente suele ser un antiinflamatorio no esteroideo.

AGRADECIMIENTOS

Los autores quieren agradecer a la empresa Biontronic Advance Develops la cesión de un equipo de mesoterapia por radiofrecuencia a la Universidad de Sevilla en el marco del convenio de colaboración suscrito con la empresa para investigar el uso de esta técnica.

BIBLIOGRAFÍA

1. Konda D, Thappa DV. Mesotherapy: What is New?. *Indian Journal of Dermatology* 2013; 79(1):127-134.
2. Camargo Herreros FO, Ferrerira PEN, Machado de Moraes A. Mesotherapy: a Bibliographical Review. *An Bras Dermatol.* 2011; 86(1):96-101.
3. Herreros FO, Cinta ML, Adam RL, Demoraes AM, Metzke K. Remodeling of the Human Dermis after Application of Salicylate Silanol. *Arch Dermatol Res.* 2007; 299: 41-5.
4. Mammucari M, Gatti A, Maggiori S, Sabato AF. Role of Mesotherapy in Musculoskeletal Pain: Opinions from the Italian Society of Mesotherapy. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine* 2012.
5. Sivagnanam G. Mesotherapy – The French Connection. *Journal of Pharmacology & Pharmacotherapeutics* 2010;1(1):4-8.
6. Sarkar R, Garg VK, Mysore V. Position Paper on Mesotherapy. *Indian Journal of Dermatology, Venereology and Leprology* 2001; 77(2):232-237.
7. Vedamurthy M. Mesotherapy. *Indian Journal of Dermatology, Venereology and Leprology* 2007;73(1):60-62.
8. Domínguez G. *Terapéutica Física Instrumental*. Capítulo 8 en: Moreno de la Fuente JL: *Podología Física*. Barcelona: Masson, 2006, pps: 173-244.
9. Rivera-Olivero EA, Guevara A, Escalona A, Oliver M, Pérez-Alfonzo R, Piquero J, Zerpa O, H. de Waard J. Infecciones en Tejidos Blandos por Micobacterias no Tuberculosas Secundarias a Mesoterapia. ¿Cuánto Vale la Belleza?. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2006; 24(5):302-6.
10. Saroha K, Sharma B, Yadav B. Sonophoresis: an Advanced Tool in Transdermal Drug Delivery System. *International Journal of Current Pharmaceutical Research* 2011;3(3):89-97.
11. Kalia YN, Naik A, Garrison J, Guy RH. Iontophoretic Drug Delivery. *Advanced Drug Delivery Reviews* 2004;56:619 – 658.
12. Denet AR, Vanbever R, Preat V. Skin Electroporation for Transdermal and Topical Delivery. *Advanced Drug Delivery Reviews* 2004;(56):659– 674.
13. Talele S, Gaynor P, Cree MJ, van Ekeran J. Modelling Single Cell Electroporation With Bipolar Pulse Parameters and Dynamic Pore Radii. *Journal of Electrostatics* 2010; 261-274.
14. Arena CB, Sano MB, Rylander MN, Davalos RV. Theoretical Considerations of Tissue Electroporation With High-Frequency Bipolar Pulses. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering* 2011; 58(5):1474-1482.
15. Lozano Soler L. *Administración Transdérmica de Principios Activos Mediante Pulsos de Radiofrecuencia*. Trabajo Fin de Máster. Máster de Física Médica. Universidad de Sevilla. 2011.