

Paso a través de la piel de los factores mineralizantes de las aguas utilizadas en balneación

Josfina SAN MARTIN BACAICOA* M.^a Carmen SAN JOSE ARANGO**

RESUMEN

Se consideran los hechos que acreditan que la piel no es una barrera infranqueable, permitiendo el paso a su través de agua y sustancias disueltas, si bien siempre sea en muy baja proporción. Tanto en la absorción como en la elución por procesos de difusión, interviene decisivamente la concentración isotónica a nivel cutáneo que es equivalente a la presión osmótica de una solución al 6 % de sal común, muy superior a lo que se suele considerar isotonía. Con relación a tal valor deberán ser clasificadas las aguas mineromedicinales a utilizar en balneación, atendiendo no sólo a la concentración total sino también a la de los iones predominantes.

RÉSUMÉ

On considère les faits en acreditant que la peau, n'est nullement une barrière infranquable, permettant le passage des substances dissoutes en petite quantités. L'isotonie au niveau de la peau, est le facteur décisif dans l'absorption et l'éluition. Une telle isotonie équivale à la pression osmotique de une solution du 6 % du sel comun, superieur aux valeurs clasiques de l'isotonie. Les eaux minérales a utiliser en balnéation doivent être clasifiées par raport à cette valeur, du point de vue de la concentration totales et des ions predominants.

SUMMARY

The authors considered the facts that prove that the skin is not an impassable barrier but it allows water and other dissolved substances go through, though in a very low scale. The skin isotonic concentration operates on the absorption as well as on the elution for diffusion processes, being such a concentration equivalent to an osmotic pressure of a 6 % common salt solution, very much higher than the isotonic solution. As far as such a value is concerned the mineromedicinal waters ought to be classified, to be used in bathing, attending to the total and to the main ions concentrations.

Se han publicado recientemente en diversas revistas científicas y de divulgación médica, en España y en el extranjero, muchos artículos acerca del paso a través de la piel de sustancias medicamentosas, así como de su depósito a este nivel y su absorción y distribución ulterior por el organismo.

Estos estudios son de considerable interés en cosmética, terapéutica y toxicología y también son importantes para interpretar la acción de los baños con aguas mineromedicinales, toda vez que en los efectos de estas prácticas crenoterápicas pueden intervenir además de sus posibles acciones físicas: mecánicas, dinámicas y térmicas, las ejercidas por sus componentes minerales, tanto tópicamente como después de ser absorbidas y distribuidas por el organismo.

Precisamente en relación con la mineralización de las aguas mineromedicinales y sus posibles efectos sobre el organismo cuando se utilizan en forma de baños, son destacables además de los capítulos correspondientes de las obras clásicas de Hidrología Médica de AMELUNG y HILDEBRANDT³, ARMIJO⁴, BERT, BESANÇON y cols.⁵, GUALTIEROTTI¹³, MESSINA²³, etc., los artículos publicados por DREXEL y DIRNAGL⁹, KLEINSCHMIDT y cols.¹⁷, LOTMAR²⁰, MARUYAMA²¹, PRATZEL y SCHNITZER²⁷, etc., así como los generales sobre absorción percutánea de ALBERY y HADGRAFT¹, BUCKS⁷, CID⁸, GUY, HADGRAFT y MAIBACH¹⁴, IDSON¹⁵, KATZ y POULSEN¹⁶, KNUTSON, KRILL y cols.¹⁸, KUBOTA e ISHIZAKI¹⁹, NOKASHIMA, NOONAN y BENET²⁴, etc. y muy recientemente en España, han publicado artículos sobre estas cuestiones ALVAREZ y cols.², SALVA-MIQUEL²⁹, etc.

De la lectura de esas y otras publicaciones dedicadas a considerar el comportamiento del revestimiento cutáneo cuando se pone en contacto con diversas sustancias medicamentosas y aguas mineromedicinales, parece evidente que la piel, como capa de revestimiento del orga-

* Catedrática de Hidrología Médica. Univ. Complutense.

** Médica Especialista en Hidrología.

nismo, se constituye en frontera entre el individuo y el medio que le rodea, siendo por tanto, fácilmente asequible a múltiples factores que pueden actuar directamente sobre este revestimiento o determinar respuestas a distancia como consecuencia de actos reflejos o de su absorción. Es así como, desde tiempos remotos, se han utilizado las aplicaciones directas de sustancias medicamentosas sobre la piel o mucosas, tratando de obtener efectos directos y hasta generales, si bien en este último caso sea necesaria una suficiente biodisponibilidad del producto utilizado.

Es, pues, indispensable establecer diferencias entre lo que se puede considerar efecto tópico y el resultante de la absorción o paso a través de la piel y posterior difusión y circulación de los productos utilizados o aplicados directamente o incorporados a distintos vehículos, entre ellos la aparentemente simple agua de un baño.

Recordemos que la acción tópica es la ejercida directamente sobre una determinada zona cutánea y si bien tales aplicaciones pueden ser de diferente amplitud, en todos los casos lo que se pretende alcanzar son efectos sobre afecciones o lesiones directamente accesibles al contacto con el agente medicamentoso. Un caso frecuente de este tipo de aplicación es el de los baños medicinales, bien sean de aguas propiamente mineromedicinales o de aguas potables a las que se hayan incorporado los factores medicamentosos. En todos los casos es importante conocer la posibilidad de liberación de las sustancias activas del agua a la que se hayan incorporado, lo que depende mayoritariamente del sistema físico-químico en que se encuentren: solución, suspensión o emulsión y de la biodisponibilidad de las mismas, ya que, si se pretenden exclusivamente acciones tópicas, cuanto menor sea la absorción tanto más prolongados serán los efectos locales y, por el contrario, si se buscan acciones generales será imprescindible la absorción.

Han sido muchas las investigaciones encaminadas a dilucidar el comportamiento de la piel y su carácter de barrera más o menos franqueable a las distintas sustancias con las que se pone en contacto directo y, por lo que respecta a las aguas mineromedicinales, ya en 1877 FLEISCHER¹² defendía que la piel era una barrera infranqueable, si bien tal interpretación no fuera generalmente admitida y así SCHWENKENBECKER³¹, en 1904, consideraba la piel como un fuerte obstáculo a la penetración, pero no infranqueable y, a mediados de nuestro siglo, la utilización de isótopos permitió comprobar la penetrabilidad de la piel, aunque siempre fuera escasa y selectiva (DREXEL y DIRNAGL⁹, DUBARRY¹¹, NOHARA²⁵, etc.), pudiéndose admitir con carácter ge-

neral que, concretamente para los iones, la piel tiene una permeabilidad muy pequeña. Así, pues, para que las aguas minerales utilizadas en balneación puedan determinar efectos por sus componentes químicos, se precisan condiciones peculiares de concentración, temperatura, pH, tiempo de contacto, etc., que faciliten el paso de sus componentes a través de la piel. Según PRATZEL²⁶, si tales circunstancias no se dan, la penetración no se produce y los efectos de los factores mineralizantes son nulos, por lo que tales aguas no se pueden considerar mineromedicinales cuando se utilicen en balneación, aunque puedan serlo en ingestión, inhalación o por otras vías de administración.

La piel, de notable complejidad estructural, constituye una gruesa capa que dificulta el paso de sustancias a su través. Se suele admitir que en cuanto a la absorción percutánea la piel se comporta como una membrana protectora, de la que se constituyen en principal barrera a la absorción, las células muertas del stratum corneum (capa córnea), que restringen y limitan en gran medida el paso de las sustancias químicas y poseen una elevada resistencia eléctrica. El stratum corneum está constituido por células queratinizadas y, por tanto, extremadamente resistentes a los agentes de hidrólisis, ácidas o alcalinas. Estas células constituyen el 50 % del stratum, conteniendo también una proporción considerable de compuestos hidrosolubles que permiten la fijación del agua. Las más externas capas de estas células están menos densamente agrupadas que las próximas a las capas granulares más profundas. No obstante, la barrera epidérmica se hace más impermeable en las zonas más profundas, lo que ha llevado a admitir la existencia a ese más profundo nivel de una barrera, el «stratum conjunctum» de BLANK y SCHEUPLEIN⁶, MARZULLI²², etc., que si funcionalmente parece evidente, no existe una real comprobación de la misma, predominando la idea de que la auténtica barrera es el complejo queratín-fosfolípico de las células muertas del stratum corneum.

En la epidermis se encuentran anexos diversos, entre los que destacan los folículos pilosos, las glándulas sebáceas y las sudoríparas, estando actualmente demostrado que la penetración de sustancias químicas se produce a través de la epidermis y también de los complejos pilosebáceo y glandular sudoríparo.

Desde un punto de vista práctico, se admite que el transporte percutáneo de sustancias puede producirse en epidermis, dermis, hipodermis y hasta tejido subcutáneo, pero es discutible que esta vía pueda ser útil para la entrada de medicamentos en el organismo, en cantidad suficiente para alcanzar resultados terapéuticos.

En el caso de los electrolitos de las aguas minero-medicinales, se puede producir la absorción a través de la piel así como por los considerados «shunts de difusión», esto es, los folículos o conductos de las glándulas sudoríparas, conjunto pilosebáceo, etc., pero en todos los casos el transporte iónico a través de la piel va unido al tránsito de agua. La tabla I, tomada de SCHEU-

PLEIN³⁰, recoge la permeabilidad al agua de las principales vías de transporte a través de la piel y anexos: folículos pilosos, glándulas sudoríparas y transepidérmicas, poniendo de relieve que a los considerados «shunts», corresponde una difusión más rápida que por la vía transepidérmica.

VIA DE DIFUSION	CANTIDAD cm ²	VOL. FRACC. DIFUSION	CONSTANTE DIFUSION cm ² /s
Folículo piloso	40 - 70	1.2×10^{-8}	5.20×10^{-8}
Glánd. sudorípara ...	200 - 250	3.5×10^{-4}	1.20×10^{-6}
Transcelular		1	1.10×10^{-11} (seco) 5.10×10^{-10} (húmedo)

TABLA I

Es también interesante considerar que, según SCHEU-PLEIN³⁰, las sustancias cuyo coeficiente de difusión en la capa córnea es aproximadamente 1/10 de la difusión acuosa, su tiempo de retardo es de unos 60 minutos y durante ese tiempo, en el caso de los electrolitos, sólo se produce transporte por los «shunts», pudiéndose admitir que las diferencias encontradas en la permeabilidad a los electrolitos de la piel de diferentes especies, según se refleja claramente en la figura 1 tomada de KLEINSCHMIDT, DREXEL y DIRNAGL¹⁷, podría deberse al distinto contenido en «shunts de difusión».

De las consideraciones anteriores puede deducirse que la penetración se produce por varios mecanismos, en especial: transcelular, intercelular y a través de los anexos. De estas vías es más destacable la transcelular, produciéndose la absorción por difusión pasiva a través de las células epidérmicas y siguiendo las leyes de difusión de FICK, de las que la primera puede expresarse por: $dQ/dt = K(C_1 - C_2)$, en la que $C_1 - C_2$ es la diferencia de concentraciones a cada lado de la barrera y K es la constante de permeabilidad de la membrana interpuesta. En el caso de la piel, como en su constitución intervienen capas diferentes, la resultante será la suma de las distintas constantes de permeabilidad, pudiéndose destacar que la de la capa córnea es muy inferior a la de la capa de MALPIGHI y de la dermis. Esta constante de permeabilidad es dependiente principalmente de la constante de difusión de la molécula en la capa córnea, del coeficiente de distribución de la sustancia entre la capa córnea y el solvente o base y del espesor de la capa córnea.

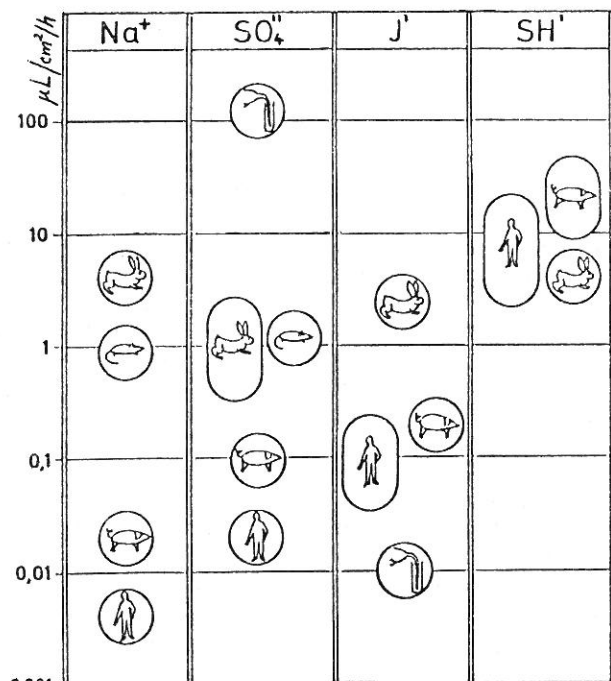


Fig. 1

La absorción percutánea de agua a través de la piel ha sido perfectamente comprobada mediante la utilización de agua marcada con tritio, detectándose tal elemento en sangre y orina después de 10 a 15 minutos de sumersión de los animales de experimentación en dichas aguas (DREXEL y DIRNAGL⁹), habiéndose llegado incluso a determinar la cantidad de agua que se deposita en la piel, que se cifra en 2-4 μl/cm²/hora, siendo influida, aunque no proporcionalmente, por la concentración salina, la temperatura, el tiempo de permanencia en el baño, etc. Se admite que la permanencia durante una hora permite el paso de agua a través de la piel en ambas direcciones, siendo dependiente la absorción o la elución de la concentración del agua del baño, el pH, la temperatura, etc., aunque

siempre sea escasa la influencia y más acusada sobre la elución.

En una publicación muy reciente, PRATZEL y SCHNITZER²⁷ establecían que después de un baño, se puede depositar en la capa córnea de la superficie corporal unos 20 ml de agua, a los que pueden acompañar sus factores mineralizantes y tanto más cuanto más elevada sea la concentración salina; pero este paso a la piel no implica su ulterior absorción, pudiéndose incluso producir su eliminación con la renovación epitelial ordinaria (LOTMAR²⁰).

Al transporte acuoso acompaña el transporte iónico y según establecía PRATZEL en 1982:

1. La penetrabilidad cutánea es un proceder de difusión, sin transporte activo.

2. Por definición, los cambios de concentración son condición fundamental en el transporte iónico.

3. La absorción y elución en un baño, es comprobable experimentalmente.

4. Cada ion sigue, por sí mismo, las reglas de difusión.

5. En el hombre, un aumento de concentración en el medio interno hace preponderar la absorción sobre la elución.

6. Los niveles sanguíneos pueden servir de orientación sobre la absorción o elución; pero para admitir tales efectos se considera que la variación registrada en los niveles debe ser, al menos, del 1 por 100.

Mediante la utilización de isótopos se puede determinar la absorción percutánea de los elementos componentes de las aguas mineralocinéticas y de mayor interés terapéutico. La figura 2 adjunta, tomada de DREXEL y cols.¹⁰, acre-

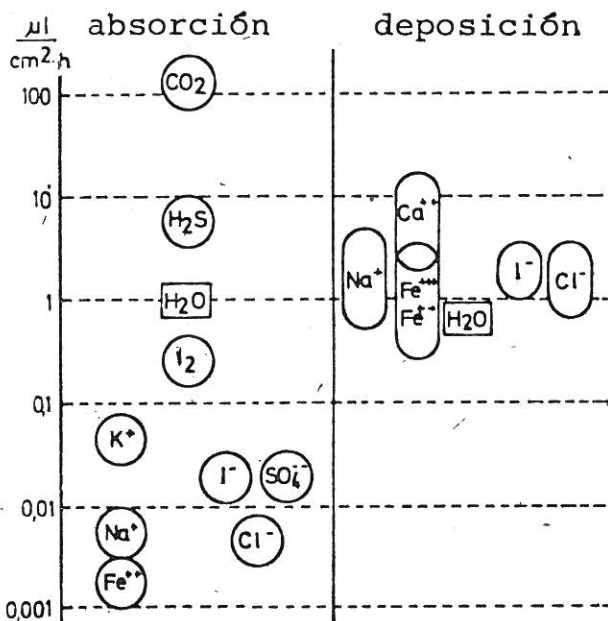


Fig. 2

ditos tales hechos. Considerando como valor medio la penetrabilidad del agua a través de la piel, se encuentra que los iones orgánicos disociados y las sales inorgánicas, tienen las cuotas de resorción más bajas, en tanto que el dióxido de carbono, el radón, el azufre divalente y el yodo elemento presentan una buena penetrabilidad cutánea; pero en mayor o menor proporción son muchos los aniones y cationes capaces de penetrar en el organismo por esta vía.

Las diferencias en la capacidad de absorción se deben fundamentalmente a las distintas solubilidades. Las sustancias que son hidrófilas y lipófilas y las no ionizadas, atraviesan más fácilmente la barrera cutánea que las sustancias orgánicas o inorgánicas disociadas y que son únicamente liposolubles o solamente hidrosolubles (fig. 3). Un adecuado coeficiente de reparto es la mejor garantía de una aceptable penetración a través de la piel (LOTMAR²⁰).

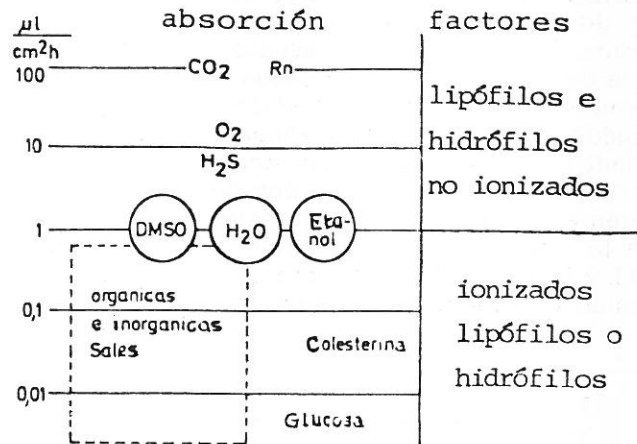


Fig. 3

Ahora bien, en todos los casos, el paso a través de la piel de los elementos mineralizantes de las aguas mineralocinéticas es siempre pequeño desde un punto de vista terapéutico, aun en el caso de aquellos componentes que como el carbónico, el radón, el sulfhídrico, el yodo, etc., son simultáneamente lipófilas e hidrófilas y pueden atravesar la barrera cutánea más fácilmente. En líneas generales se admite que los gases alcanzan las cuotas más elevadas de resorción, seguidos de los líquidos y, en último término, las sustancias disueltas (PRATZEL²⁶). Es también importante recordar el hecho de que los aceites etéreos, muchas veces añadidos a las aguas de los baños, se absorben con relativa facilidad por la piel, en relación a su concentración en el agua del baño (RÖMMEET²⁸).

Así pues, la piel constituye una barrera pero no infranqueable al agua y los elementos o factores que pueda llevar incorporados, pudiéndose

producir su depósito a este nivel y en concentraciones a veces considerables; pero esto no implica su absorción posterior total, ya que incluso pueden ser eliminados con la renovación epitelial que se produce normalmente. De la relación entre los valores de estos depósitos y los de su absorción posterior, se deduce lo que se considera «post-resorción» que, por ejemplo, para el sodio y el cloruro es de un tiempo aproximado de 100 horas, según se ha podido corroborar con elementos marcados. De esta misma consideración se deduce la conveniencia de no aclarar la piel con agua potable ordinaria, después de los baños mineromedicinales.

Dada la influencia de la relación de concentraciones en el medio orgánico y en el agua del baño y el hecho conocido de que el medio acuoso de la capa córnea tiene una concentración de solutos equivalente a 60 g/L, se puede considerar obligado el que para que puedan pasar al organismo las sustancias disueltas en el agua por un mecanismo de transporte no activo, diálisis, será necesario que el agua del baño supere esa concentración, lo que rara vez se produce en las aguas mineromedicinales.

Por otra parte, las publicaciones de BUTTNER (cit. por GIBERTON en BERT, BESANÇON y cols.) corroboran tal hecho, destacando que para que pase agua hacia el interior del organismo por mecanismo osmótico, las concentraciones del agua del baño deben ser inferiores a 55 g/L.

Por último recordaremos que se ha podido comprobar que para se produzca paso a través de la piel de sustancias desde soluciones de inferior concentración a las ya señaladas, así como el paso del agua, deberán intervenir mecanismos distintos de la mera difusión, especialmente el transporte activo. De aquí se pueden deducir dos conclusiones:

1.^a A efectos de elución, son más favorables los baños con agua potable ordinaria o mineromedicinales de muy baja mineralización.

2.^a En cuanto a la relación entre los valores de deposición y absorción con los de elución que pueden producirse en un baño químicamente indiferente, PRATZEL²⁶ publicó en 1985 la tabla II, en la que se recogen los valores en $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$ y la concentración de equilibrio en g/Kg. La consi-

SUSTANCIA	ELUCION $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$	RESORCION $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$	DEPOSICION $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$	CONCENTR. EQUILIBR. g/Kg
Sodio	12	100	770	13,8
Potasio	8,6	40	1.080	7,7
Calcio	1,9	40	20.000	0,1

TABLA II

deración de estos valores lleva a la conclusión de que es difícil que en las aguas naturales y aun en las mineromedicinales, las concentraciones sean las precisas para que se alcance el equilibrio entre penetración y elución y que para que se produzca absorción se precisan concentraciones todavía más elevadas y, naturalmente, diferentes para los distintos aniones y cationes.

Tales concentraciones no son frecuentes en las aguas mineromedicinales. Precisamente esta circunstancia llevó a PRATZEL²⁶ a sugerir una nueva clasificación para las aguas mineromedicinales que vayan a ser utilizadas en balneación, basada en las concentraciones límite mínimas para asegurar la penetración a través de la piel. Algunos de tales valores se recogen en la tabla III.

SUSTANCIA	CONCENTRAC. LIMITE mg/Kg	CUOTA RESORC. nl/cm ²	ABSORCION POR BAÑO (sin piel) μg
Sodio	600	169	2.000
Potasio	700	44	600
Calcio	300	18	100
Magnesio	20	200	80
Hierro	20	2	0,8
Cloruro	1.000	22	40
Fluoruro	50	20	20
Sulfato	1.000	4	80
Yoduro	10	40	8

TABLA III

BIBLIOGRAFIA

1. ALBERY, W. J. y HADGRAFT, J. (1979). «*Percutaneous absorption: theoretical description*». J. Pharm. Pharmacol., 31, 129.
2. ALVAREZ, R.; ALVAREZ, M.; COCA, J y STEFANIAK, H. (1988). «*Permeabilidad de la piel. Aspectos teóricos y experimentales*». Jano XXXV, 834, 189.
3. AMELUNG, W. y HILDERBRANDT, G. (1985). «*Balneologie und medizinische Klimatologie*». Springer-Verlag. Berlín.
4. ARMJO, M. (1968). «*Compendio de Hidrología Médica*». Ed. Científico-Médica. Barcelona.
5. BERT, J.-M.; BESANÇON, F. y cols. (1972). «*Thérapeutique thermale et climatique*». Ed. Masson et Cie. Paris.
6. BLANK, I. H. y SCHEUPLEIN, R. J. (1964) en «*Progress in the Biological Sciences in Relation to Dermatology*». A. ROOK y R. H. CHAMPION, Eds. Uu. Press. England.
7. BUCKS, D.A.W. (1984). «*Skin structure and metabolism: relevance to the design of cutaneous therapeutics*». Pharm. Res. 1, 148.
8. CID, E. (1987). «*Aspectos biofarmacéuticos y farmacocinéticos de la absorción percutánea*». Pharmaklinik, vol. 1, n.º 2, 129.
9. DREXEL, H. y DIRNAGL, K. (1967). «*Der Stoffaustausch durch die Haut unter hydrotherapeutischen und bädetherapeutischen Massnahmen*». Arch. Phys. Ther., 20, 361.
10. DREXEL, H., DIRNAGL, K. y PRATZEL, H. (1970). «*Experimentelle Befunde zum chemischen Wirkungsmechanismus der Sole- und Beebäder*». Z.f. Physik. Med. 1/3, 201.
11. DUBARRY, J. J. y TAMARELLE, C. (1972). «*Pénétration percutanée en Balnéothérapie thermale*». Presse Therm. lim., 109, 196.
12. FLEISCHER, R. (1877). «*Untersuchungen über das Resorptionvermögen der menschlichen Haut. Erlangen*». Habilitationsschrift, S. 81.
13. GUALTIEROTTI, R. (1981). «*Medicina termale*». Lucisano Ed. Milano.
14. UY, R. H. y HADGRAFT, J. (1987). «*Transdermal Drug Delivery: a perspective*» Journal of Controlled Release, 4, 237.
15. IDSON, B. (1975). «*Percutaneous Absortion*». J. Pharm. Sci. 64, 901.
16. KATZ, M. y POULSEN, B. J. (1971). «*Absortion of Drugs through the Skin*» en «*Handbook of Experimental Pharmacology*», vol. 28. Springer-erlag. Berlín.
17. KLEINSCHMIDT, J.; DREXEL, H. y DIRNAGL, K. (1973). «*Chemische Bäderwirkungen*». Münch. med. Wschr, 115, 433.
18. KNUTSON, K.; KRILL, S. L. y cols. (1987). «*Physicochemical aspects of transdermal permeation*». J. Controlled Release, 6, 59.
19. KUBOTA, K. y ISHIZAKI, T. (1985). «*A Theoretical Consideration of Percutaneous Drug Absortion*». J. Pharmacokin. Biopharm. 13, 55.
20. LOTMAR, R. (1968). «*Mineralsalzbäder und Hautatmung*». Arch. phys. Ther., 20, 377.
21. MARUYAMA, R. (1960). «*Balneologische Studien mit radioaktiven Isotopen*», J. Jap. Balneo-Climatol. Assoc. 24, 1.
22. MARZULLI, F. N. y TREGGAR, R. T. (1961). J. Physiol, 157, 52 p.
23. MESSINA, B. y GROSSI, F. (1984). «*Elementi di Idrologia Medica*». Ed. Universo. Roma.
24. NAKASHIMA, E., NOONAN, P. K. y BENET, L. Z. (1987). «*Transdermal Bioavailability and First-Pass Skin Metabolism*». J. Pharmacokin. Biopharm., vol. 15, n.º 4.
25. NOHARA, H. (1963). «*Penetration of Mineral Water Constituents*» en S. LICHT «*Medical Hydrology*». Ed. E. Licht. Connecticut.
26. PRATZEL, H. (1982). «*Welche Bilanzänderung der Electrolyte ist durch Baden in Heilwässern möglich?*» Z. Phys. Med. Baln. Med. Klim. 11, 431.
27. PRATZEL, H. G. y SCHNIZER, W. (1987). «*Medizinisch orientierte Grenzwerte für Badeheilwässer auf der Grundlage von Gesetzmässigkeiten der Hautpermeation*». Z. Phys. Med. Baln. Med. Klim. 16, 367.
28. RÖMMELT, H. (1976). «*Experimentelle Untersuchungen zur Resorption, Verteilung und Ausscheidung von ätherischen ölen Bei Anwendung als Badezusatz*» en BRÜGGEMANN, W., Würzburger Gespräche über die Kneipptherapie. Bad Wörishofen 125-133.
29. SALVA MIQUEL, J. A. (1988) «*Farmacología general de la medicación tópica y transcutánea*». Jano XXXIV, n.º 820, 28.
30. SCHEUPLEIN, R. J. y BLANK, I. H. (1971). «*Permeability of the Skin*». Physiol. Rev. 51, 702.
31. SCHWENKENBECKER, A. (1904). «*Das Absortionvermögen der Haut*». Arch. Anat. Physiol., 121-165.

5-10+