

Importante necrosis cutánea por el uso indebido de fosfatidilcolina poliinsaturada y desoxicolato de sodio. A propósito de un caso. Análisis de las causas.

El uso de fosfatidilcolina poliinsaturada en diferentes aplicaciones médicas ya es conocido desde hace años.

El producto original, comercializado con los nombres de LYPOSTABIL y ESSENTIALE 303 por los laboratorios Sanofi-Aventis, fue propuesto en uso parenteral por vía intravenosa para el tratamiento de las dislipemias, como hepatoprotector y cardioprotector

En 1988, el profesor SERGIO MAGGIORI, partiendo de la observación inicial de que el uso oral de fosfatidilcolina durante un tiempo más o menos prolongado mejoraba no sólo los niveles de lípidos sanguíneos sino también los casos de xantelasmas concomitantes, planteó la aplicación del fármaco por vía intradérmica para tratar las alteraciones cutáneas, obteniendo resultados realmente buenos de estos inestetismos. Sus resultados fueron presentados como comunicación libre en el V Congreso Internacional de Mesoterapia celebrado en París en octubre de 1988¹, describiendo las cantidades a emplear, la técnica de inyección y sus efectos colaterales.

Durante años hemos seguido sus indicaciones y su protocolo para el tratamiento de los xantelasmas y no hemos tenido otras incidencias que las advertidas por el propio Maggiori.

En la década de los años 90, algunos médicos brasileños iniciaron su uso empírico en el tratamiento de las bolsas adiposas del párpado inferior, y posteriormente en la grasa subcutánea del abdomen, caderas y otras localizaciones, desarrollándose a partir de entonces una serie de tratamientos muy similares con nombres más o menos fantásticos (Lipoplastia, liposucción sin cirugía, Lipodissolve, etc.) basados todos ellos en el uso empírico de ese principio activo; como dato común, destacar los altos precios de las sesiones

¹ Traitement mésothérapique des xanthelasmas à la phosphatidilcoline polyinsaturée. Maggiori S. Résumés del Vº Congreso Internacional de Mesoterapia. Paris, 1988, páginas 364 y 365.

en las que se aplica, del orden de los 1000 \$, llegando a publicitarlo como la “liposucción sin cirugía” por sus importantes efectos reductores.

Si bien sus indicaciones fueron inicialmente limitadas y restringidas a pequeños depósitos de grasa localizada, en pacientes con peso ideal o con sobrepeso leve, muy pronto se desvirtuó su uso y se generalizó como tratamiento adelgazante.

Fue la generalización del procedimiento y los pingües beneficios económicos ligados a su uso, junto con la ligereza con la que se mostraba en congresos y seminarios su aparente simplicidad y ausencia de efectos secundarios, lo que contribuyó al uso descontrolado y a la aparición de importantes yatrogenias, reacciones adversas y complicaciones que obligaron a las administraciones sanitarias de diversos países a exhaustivas investigaciones y controles, y al propio laboratorio fabricante a la retirada voluntaria del producto del mercado americano.

Involuntariamente lo que se estimuló fue el mercado negro, en el que algunos fabricantes poco escrupulosos se aprovecharon de la ausencia del producto de referencia poniendo en circulación productos inscritos en los registros sanitarios “para uso cosmético” y por tanto, absolutamente inadecuada para la administración parenteral.

A pesar de sucesivas “llamadas al orden” de diferentes administraciones sanitarias, la compra de fosfatidilcolina puede hacerse fácilmente a través de internet o por métodos clandestinos, propiciando de esta forma el enriquecimiento ilícito de los laboratorios fabricantes a los que les importa muy poco la multiplicación de los efectos colaterales de un uso absolutamente injustificado.

La Agencia Española del Medicamento, la FDA estadounidense, la MHRA británica, la ANVISA brasileña, el INVIMA colombiano, así como otras agendas sanitarias de otros países, están investigando el origen de estos productos clandestinos y todas ellas apuntan hacia España.

En concentraciones masa/volumen, la fórmula inyectable del producto de referencia (LYPOSTABIL y ESSENTIALE 303) es la siguiente:

| | |
|-----------------------|----|
| Fosfatidilcolina p.i. | 5% |
|-----------------------|----|

| | |
|-----------------------|--------|
| Desoxicolato de sodio | 4'75% |
| Alcohol bencílico | 0'9% |
| Agua | 100 ml |

Esta fórmula es la que intentan copiar los productos clandestinos con mayor o menor éxito.

¿Qué es la fosfatidilcolina poliinsaturada?

La fosfatidilcolina es un glicerofosfolípido, una lipoproteína sintetizada a partir del glicerol.

En el hombre se sintetiza por dos vías diferentes: a partir de la colina procedente de la dieta (legumbres, carnes, huevos, semillas, etc.) o a partir de la etanolamina hepática. Es una sustancia que está presente en todas las membranas celulares y participa activamente en la estructura y en el transporte celular. Está presente en grandes cantidades en la mayoría de los tejidos.

Está compuesta de colina, fosfato y dos ácidos grasos. Una parte de la molécula es polar y la otra no polar y es el constituyente primario de la capa bilipídica de la membrana celular. Es un agente tensioactivo natural y una forma de reserva de colina, componente fundamental del neurotransmisor acetilcolina. De forma natural se segrega en la bilis para facilitar la emulsión, el transporte y la absorción de las grasas al ser una molécula anfipática (hidrofílica e hidrofóbica a la vez). La fosfatidilcolina está contraindicada en enfermedades autoinmunes y en hipotiroidismo.

El nombre químico usual es lecitina; sin embargo, este nombre se usa más para denominar una mezcla de lípidos que puede contener concentraciones variadas de fosfatidilcolina. En la industria se suele utilizar la lecitina de soja.

¿Qué es el desoxicolato de sodio?

El desoxicolato de sodio o ácido desoxicólico, es un ácido biliar presente en la bilis humana que actúa como primer detergente para la emulsión de las grasas ingeridas con la dieta. Tiene efectos sobre las proteínas de las membranas celulares comportándose como un detergente aniónico a concentraciones relativamente bajas (1%) por lo que se usa para remover membranas. En farmacología se emplea como agente coadyuvante para

conseguir la solubilización de medicamentos como la anfotericina B y también como esclerosante en el tratamiento de varices.

Posiblemente sea el desoxicolato de sodio el agente responsable de los efectos colaterales que vamos a describir, o bien que ambos principios activos, la fosfatidilcolina y el desoxicolato de sodio, vean amplificadas sus efectos destructivos cuando se emplean asociados.

Mecanismo de acción del producto de referencia

Aún a falta de estudios definitivos en el sentido de dilucidar el probable mecanismo de acción lipolítica de la fosfatidilcolina, se pensó en que gracias a las propiedades anfipáticas (y ayudada por el efecto detergente del desoxicolato de sodio) era capaz de penetrar en los adipocitos y que una vez en su citoplasma sería hidrolizada por una fosfatasa generándose ácido fosfático que activaría la proteinquinasa activadora a su vez de la lipasa hormonosensible iniciando así la hidrólisis de los triglicéridos.

Otra hipótesis aboga por la activación de receptores específicos de membrana con activación de la vía de la inflamación (fosfolipasa D o factor de necrosis tumoral alfa) o por una acción irritante directa de la fosfatidilcolina sobre los adipocitos.

Se plantean entonces muchas preguntas en el sentido en que si el efecto terapéutico fuese debido al desequilibrio de las membranas sería muy irresponsable e ingenuamente optimista pensar que esta alteración sólo tendría como efecto la salida de las grasas de los adipocitos, ya que la membrana celular está dotada de muchas más funciones, como el control del flujo de otras sustancias desde y hacia la célula, e interviene también en la receptividad de la insulina y en el equilibrio hidrosalino.

Ya en 1993 Clark et al describieron desequilibrio en las tasas de potasio y deshidratación por el uso inadecuado de fosfolípidos².

² Clark MR, Shohet SB, Gottfried EL. Hereditary hemolytic disease with increased red blood cell phosphatidylcholine and dehydration: one, two or many disorders? Am J Hematol 1993 Jan; 42 (1): 25-30.

Además, tenemos que pensar si la alteración de la membrana va a ser irreversible, lo que desequilibraría notablemente la dinámica del organismo, o va a supercompensarse retomando las medidas antiguas o superándolas.

Estudios más recientes dirigidos por Rotunda et al (2004), descubren un efecto detergente del desoxicolato de sodio que acompaña a la fosfatidilcolina, y advierten de que ocasiona una lisis inespecífica de las membranas celulares y del peligro de su uso indiscriminado.

Presentación del caso

Entre los efectos secundarios ligados a la utilización de estos agentes detergentes, cabe destacar que en el 100% de los pacientes se presenta dolor, hinchazón de la zona, quemazón, sensibilidad al tacto, prurito, eritema y hematomas, reacciones que pueden durar entre 1 día y 6 semanas dependiendo del porcentaje al que se utilice el desoxicolato de sodio (ROTUNDA, ABLON, KOLODNEY, 2005).

Se ha especulado acerca de cuál es el mecanismo de acción de la fosfatidilcolina y todo parece apuntar al efecto detergente de uno de los componentes del producto, el desoxicolato de sodio, que provoca una lisis no específica de las membranas celulares (ROTUNDA, SUZUKI, MOY, KOLODNEY, 2004), o bien una necrosis inflamatoria de la grasa subcutánea con presencia de un infiltrado formado por linfocitos y, en particular, por macrófagos (ROSE, MORGAN, 2005). Se han descrito no sólo necrosis de la grasa subcutánea, sino también necrosis musculares cuando se realiza la inyección demasiado profunda, a nivel muscular, y ulceraciones locales importantes cuando la inyección de fosfatidilcolina/desoxicolato de sodio se realiza a menos de 6 mm de profundidad. Es por esto que se hace un especial hincapié en resaltar que la administración de estos agentes detergentes no se hace según criterios mesoterápicos convencionales, si no que se realiza mediante administración subcutánea y exige un entrenamiento adecuado del médico que realiza la inyección (ROTUNDA, KOLODNEY, 2006).

También se han descrito efectos secundarios de naturaleza colinérgica achacables a la fosfatidilcolina, del tipo náuseas, aumento de la sudoración, cuadros diarreicos, modificaciones en la salivación y el gusto e, incluso, arritmias cardíacas.

Por tanto, tenemos que tener muy claro que el uso de desoxicolato de sodio, bien sea sólo o asociado a fosfatidilcolina, precisa un método distinto del mesoterápico y que son necesarios más datos clínicos y estudios experimentales para establecer definitivamente la seguridad y la eficacia de este tratamiento.

El presente caso fue notificado a través de internet.

Se trata de una mujer joven, hispana, a la cual se le inyectó un preparado constituido por fosfatidilcolina poliinsaturada y desoxicolato de sodio con la finalidad de quitar sus depósitos grasos en la zona del pantalón de montar.

En el momento de la inyección la paciente refiere una sensación dolorosa y quemante, pero le aseguran que es normal.

En días sucesivos esa sensación de dolor quemante va en aumento y comienza a experimentar un intenso dolor a la vez que cambios más que evidentes en las zonas que fueron infiltradas. Los signos inflamatorios se hacen cada vez más intensos y comienzan a aparecer grandes úlceras que afectan a piel, tejido celular subcutáneo y tejido muscular. La evolución es muy tórpida y es más que probable que quedarán importantes secuelas cicatriciales.

Una imagen vale más que mil palabras.