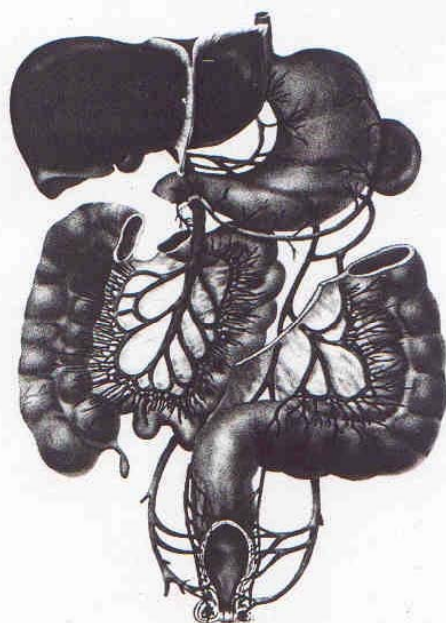


Actualidades de Posgrado
para el

ISSN 1405-4310

Médico General



FACULTAD DE MEDICINA

División Estudios de Posgrado en Apoyo de la
Práctica Profesional de la Medicina General

Marzo de 2008 Vol. 13 Núm. 1

Contribución de los líderes de opinión
Propuesta para los enfermos de esclerodermia

Dr. Alfonso Valdivia Medina

Ex profesor titular universitario de posgrado
Curso de especialización de Cirugía Plástica y Reconstructiva
Centro Hospitalario 20 de Noviembre, ISSSTE.
Profesor de Anatomía Funcional I
Universidad Latino Americana (ULA)
Campus Ciencias de la Salud.
Correo electrónico: avaldiviamx@yahoo.com.mx

Se presenta un trabajo de 25 años de seguimiento, de una enfermedad autoinmune conocida como esclerodermia, en el que todos los casos tratados con una nueva propuesta basada en aminoácidos obtenidos por degradación ácida de proteína de origen animal (bovinos) lograron modificar los efectos de la enfermedad.

Palabras clave:

Enfermedad autoinmune, esclerodermia, aminoácidos, degradación ácida.

Introducción

Las enfermedades autoinmunes (EA) se caracterizan por ser progresivas, incapacitantes y deformantes,^{1,2} y en algunos casos de pronóstico reservado para la vida,³ a pesar de la variedad de los tratamientos conocidos.¹⁰ Se les considera de difícil diagnóstico, debido a que no presentan un patrón único de comportamiento.⁴

Un aspecto importante a señalar es que, en general, su manejo es el mismo; de esta manera, es ampliamente conocido el uso de antiinflamatorios de todo tipo incluyendo los esteroides a los que algunos agregan colchicina y/o D-penicilamina, siendo que ésta última ha caído en desuso. También se utilizan algunos anticancerígenos como metotrexate y ciclofosfamida, entre otros. Dada la pobre respuesta de todos éstos, se ha recurrido al uso de inmunomoduladores (inmuran o interferón), y en época reciente los anticuerpos monoclonales como infliximab y otros;⁹ lo anterior mientras las EA continúan con inciertos periodos de estabilidad-exacerbación, pues como se sabe no ha existido terapéutica que haya logrado “detener o modificar” las EA, a diferencia de nuestra propuesta.

Por otra parte, algunos estudios demostraron que la actividad metabólica incontrolada del fibroblasto^{10,11,12} y su excesiva producción de fibras colágenas condicionan, por la falta de acción de la colagenasa,^{15,20} que surjan cicatrices que retraen y deforman a los pacientes quemados, en particular cuando se afecta la dermis. Consultando otras disciplinas como la química y bioquímica para diseñar una terapia que evitara la sobreproducción de colágeno, se llegó a la conclusión de que debería elaborarse un tratamiento que frenara la actividad incontrolada del fibroblasto,^{17,18} tratando en lo posible de no generar reacciones adversas o, aún peor, efectos teratogénicos, considerando que los pacientes con secuelas de quemaduras,^{16,17,18,19} tienen vida reproductiva.

Con base en lo anterior, se obtuvo un producto *in vitro* que se denominó aminoácidos recombinantes⁷ sintetizados por degradación de proteínas de origen animal (bovino), cuyo objetivo era que actuara de forma similar a lo que sucede cuando se habla de 2

ADN pertenecientes a dos especies diferentes,^{7,21,22} siendo este producto el inserto o exógeno; tratamiento que se caracteriza por su bajo peso atómico y molecular, en una cadena corta de aminoácidos (figura). El tratamiento se aplica inicialmente en pacientes con secuelas de quemaduras, una vez obtenido su consentimiento firmado, apegados al protocolo de Helsinki, así como a la normatividad vigente en la Secretaría de Salud.

Se incluyeron a 50 adultos a los que se les trató durante un año. Este trabajo de modificación de cicatrices hipertróficas y/o queloides se presentó en diversos foros, con lo cual quedaron evidenciados y demostrados los cambios clínicos e histopatológicos, antes y después del tratamiento.

Con estos antecedentes, alguien informó de manera informal que se estaba efectuando un tratamiento para pacientes con cicatrices escleróticas (sic); esta noticia propició que se insistiera en tratar a una paciente con esclerosis progresiva generalizada (esclerodermia), cuyo resultado a las pocas semanas de tratamiento es que empezó a moverse, levantarse, bañarse, etc., por sí misma, mejorando además su estado nutricional en forma progresiva. Con esta expectativa y dados los alentadores resultados, se decidió plantear esta propuesta a otros médicos.

Lo importante a resaltar, es que esta enfermedad se caracteriza por endurecimiento progresivo de diversos órganos y tejidos, en la relación que guardan con el tejido conjuntivo,^{5,6} es decir, algo similar al motivo inicial del estudio en donde el fibroblasto^{13,14,15,16}, está directamente involucrado.

Este mismo tratamiento se aplicó, durante un año, a 30 niños desahuciados por los avances de la esclerodermia y por los efectos adversos de los medicamentos. Este trabajo se presentó en el Congreso Mundial de Dermatología efectuado en la ciudad de México a principio del decenio de 1980, junto con otras médicas del Centro Dermatológico Ladislao de la Pascua: el informe mostraba los cambios obtenidos después del tratamiento, en particular las diferencias de las distancias medidas con un goniómetro del cierre y apertura de las manos, evaluando la distancia uña-palma y uña-plano horizontal,⁸ además de cambios en las posiciones corporales, elevación de las extremidades superiores, más los inherentes a la coloración de la piel.

La ponencia se presentó como una investigación preliminar, porque en ese tiempo no se conocían los probables efectos colaterales, ni la probabilidad de malformaciones congénitas en descendientes: fue entonces que surgieron las preguntas de los asistentes, entre los que se encontraban personalidades mundialmente reconocidas y que solicitaron mayor información, pero mi criterio y ciertas dudas no me permitieron en ese momento dar a conocer mayores detalles, excepto que usábamos sustancias de tipo “hapteno”, que no generaban reacciones Ag-Ab, provenientes de una degradación de proteínas de origen animal (bovino), lo cual generó una mayor expectación, pues hablar en esa época de un tratamiento para colagenopatías con un derivado de las proteínas, era algo inusual. Este fue el primer y más antiguo informe ante más de 500 especialistas provenientes de diversos países, y consta en las memorias de aquél ya lejano evento.

Objetivos del estudio

- Dar a conocer los resultados clínicos obtenidos (óptimos y mínimos), con base en aminoácidos considerados recombinantes, en comparación con todas y cada una de las propuestas conocidas para combatir esclerodermia.
- Difundir esta forma de terapia, para que sea aplicada en forma temprana a pacientes afectados con esta enfermedad, y evitar mayores **secuelas**

Materiales y métodos

Se utilizaron aminoácidos provenientes de proteína de bovinos, aunque cabe mencionar que es factible obtener otros tipos de aminoácidos provenientes de pollos y puercos. En nuestra elección, se sintetizó la proteína bovina por degradación ácida hasta obtener las características deseadas en una cadena de aminoácidos específicos: una vez logrado el tipo y calidad de aminoácidos requeridos, fueron pasados por filtro milipore y envasados con técnica de esterilidad.

Una vez empacados, se transportaron al Instituto Nacional de Investigaciones Nucleares (ININ) para obtener garantía total de esterilización en la llamada “Fuente de radiaciones Gama”; se efectuaron estudios de estabilización del producto, ya que como es sabido este tipo de intervención tiende a precipitar las proteínas formando una gelatina separada del contenido acuoso, lo que obligó a múltiples intentos de diversas fracciones de radiaciones gama.

Las dosis utilizadas de este producto final, fueron las siguientes: en menores de 30 kilogramos una unidad por kilo de peso, tomando como unidad las marcadas en una jeringa de insulina de 1 mL; a partir de ahí, en mayores de 30 kilogramos y en adultos se indican 30 unidades de los aminoácidos obtenidos, para administrarse por vía parenteral en el brazo, o en la zona glútea habitual, a elección de los pacientes.

El esquema de aplicación contempla 30 mL (3 frascos de 10 mL cada uno):

En pacientes nacionales y que pueden acudir a control por su cercanía a la clínica: una dosis cada 8 días, previa infiltración de xylocaína, (ya que el pH se encuentra entre 4.2 y 4.6 lo que le hace doloroso (ardor), si no se aplica previamente el anestésico local), repetidas las mismas dosis por 30 semanas. Después una dosis cada 15 días, por 30 ocasiones. Por último, una dosis cada mes, por 30 meses.

En pacientes de origen extranjero o que han llegado de Estados lejanos de la clínica, una dosis diaria por 10 días y después cada tercer día por 20 días; más tarde una dosis cada semana y continuar el esquema mencionado de cada 8 y 15 días y después cada mes.

Ahora que han transcurrido 25 años de control, se informa que todos esos 30 niños alcanzaron la vida adulta.

Se incrementó la casuística a 73 pacientes tratados a la fecha. Las edades van de los dos a los 60 años. Además, se incluyeron las distintas variedades de esclerodermia que se fueron sumando.

Población incluida: Pacientes que presentaran cualquiera de las diversas modalidades de esclerodermia, confirmadas por biopsia y/o por estudios de anticuerpos antinucleares incluyendo los tipos de enfermedad mixta (lupus-esclerodermia).

Distribución de la población: 36 niños de dos a 15 años de edad, distribuidos de la siguiente manera: 28 niñas, 8 niños; población de 37 adultos de 15 a 60 años: 33 mujeres, 4 varones. No existió grupo de pacientes tratados con placebo.

Desconociendo si existen animales que presenten alguna variedad de esclerodermia (no los consideramos como parte del estudio), se aplicaron a perros dosis intramusculares de 1, 3, 5 y 10 mL por 10 días y no observamos dato de toxicidad.

Resultados

Se dividieron en dos grupos, en particular porque se reconoce que no existe un patrón único de comportamiento en la esclerodermia, que las manifestaciones son muy variadas y los grados de afectación diversos; por tanto, no fue conveniente ni adecuado tratar de elaborar algunos tipos de tablas numéricas para evitar falsas expectativas; sin embargo, lo que sí se puede mencionar, es que existen beneficios mínimos y otros llamados beneficios globales o máximos.

En el primer grupo de beneficios mínimos, cabe destacar que aunque para algunos es un gran logro poder girar la perilla de una puerta, introducir una llave en la chapa y girarla, para otros es más importante poder utilizar en la intimidad y con libertad el papel sanitario, poder bañarse, peinarse y vestirse sin asistencia familiar o de enfermería. Para otros lo importante es poder utilizar un instrumento que sea su fuente de ingreso: como el caso de un flautista que después de nuestro tratamiento, pudo deslizar y mover sus manos con la capacidad suficiente para continuar trabajando.

Sin embargo para todos/as el poder girarse en la cama con libertad y dormir sin sufrir dolores acompañados de parestias y parestesias, poder cortar ellos mismos su alimento y llevarlo a la boca, e incluso volver a efectuar caminatas o ejercitarse en forma progresiva, y muchas otras cosas más, son las partes que una vez recuperadas son olvidadas o mencionadas como de beneficios mínimos.

En este mismo grupo, seis mujeres y un varón (9.58%) tuvieron un desenlace fatal quizás atribuibles a su deterioro general; sin embargo, en todos los casos los familiares y ellas mismas reconocieron haber tenido una mejor calidad de vida después de haber iniciado este tratamiento; dos más (2.73%), han seguido deteriorándose y con beneficios mínimos, pero continúan con vida a tres y cinco años de este tratamiento, aunque para una de ellas esto no ha significado un logro importante.

En el segundo grupo, los cambios globales observados son los siguientes: disminución del dolor en un 90%, incluyendo los dolores articulares. (aplicando la escala visual y verbal análoga); desaparición de la disfagia, con un aumento progresivo del tamaño del bolo digestivo ingerido, cuando existió disfagia; recuperación del tono y flexibilidad cutánea en el 100% de los casos; adecuada hidratación de mucosas oral, nasal, vaginal y corneal, cuando está presente el síndrome de Sjögren; regresión de ciclos menstruales y embarazo en cuatro casos, sin complicaciones ni malformaciones en los productos; astenia y adinamia eliminadas en forma temprana en el 100% de los casos; mejoría de vascularidad en Reynaud y detención de la calcinosis.

También se informó recuperación de ciclos nocturnos del sueño; reactividad sexual, sin dispareunia, en mujeres con vida sexual activa; desaparición o disminución importante del reflujo gastroesofágico; regresión de la función de glándulas sudoríparas y sebáceas; resurgimiento de folículos pilosos en áreas afectadas por alopecia; recuperación de los sabores de los alimentos; y abandono paulatino y total de los medicamentos anteriores utilizados.

Discusión

El mecanismo de acción del producto en cuestión no ha sido suficientemente elucidado; sin embargo, las dos teorías que parecen probables son:

- a) Debido a la respuesta de una reacción enzimática en cadena, que tienda a degradar los acúmulos excesivos de colágeno, por estímulo del material externo inyectado.
- b) Mecanismo de recombinación, como lo han planteado diversos investigadores.

Cabe señalar que de una u otra forma los beneficios observados pueden ser medibles en relación a subir y bajar escaleras, o el número de calles que de manera progresiva caminan sin cansarse; sin embargo en múltiples casos la astenia y adinamia no son un factor observado, por lo que no es razonable considerar este beneficio, sino en forma individual.

Por otra parte, en el mundo médico se sabe que la esclerodermia es una más de las enfermedades autoinmunes que, hasta antes de nuestra propuesta (dicho sea con la modestia requerida), no ha tenido resultados favorables; por ejemplo, los medicamentos no han logrado modificar el rumbo de la enfermedad y mucho menos la calidad de vida; más aún, los medicamentos que se aplican en la artritis reumatoide son los utilizados para todas las enfermedades autoinmunes, a pesar de que la artritis no ha sido detenida en sus ataques deformantes, y reconociendo, además, que por desgracia todavía no ha logrado ser curada.

Conclusiones

1. Todos los pacientes presentan una mejor calidad de vida, sobre todo en comparación con cualquiera de los tratamientos conocidos.
2. Entre más rápido se aplique el tratamiento, se observarán menos secuelas.
3. Existen pacientes que presentan una respuesta máxima y otros una respuesta mínima; con base en esto se puede reclasificar los tipos de esclerodermia en dos tipos, la que responde a este tratamiento y la que requiere de otros apoyos técnicos como las dilataciones esofágicas o incluso de otros medicamentos.
4. Esta ha sido una investigación independiente que no estableció compromisos que obligaran a dar resultados tendenciosos o falsos.
5. Considerando esta propuesta y su metodología, se puede abrir una puerta de investigación para modificar el futuro y calidad de vida de los afectados de otras enfermedades autoinmunes.

Referencias

- Arenas Roberto Dermatología, Ed. Mc Graw Hill, 2006, págs 142-148.
- Magaña G, Magaña L: Dermatología, Ed. Panamericana 2003, págs. 289-303.
- Saúl Amado: Dermatología Lecciones, Méndez editores. 2001, págs. 543-586.
- Roitt M. Ivan: Inmunología fundamentos 2003, Ed. Panamericana, págs. 453-514.
- Abbas K. Abul, Lichtman H. Andrew: Inmunología Celular y Molecular. Ed. Elsevier 2006, págs. 417-420.
- Janeway A. Charles, Travers Paul, Walport Mark: Inmuno-Biology 1999. Ed. Garland Publishing 2001, págs 95-130.
- Etienne Jacqueline, Millot Françoise: Bioquímica Genética y Biología Molecular, Ed. Masson 2001, págs 299-352.
- Converse M John, Principles and Procedures in Reconstructive Plastic Surgery. 1978, Ed, Saunders.

Sterling G West: Rheumatology Secrets, Ed. Hanley and Belfus 2002, Management of the rheumatic diseases XV, págs 561-619.

Referencias hemerográficas:

Linares HA, Larson L. Duane, Kischer CW, Dobrkovsky M: The histopatologic organization of the hypertrophic scar in humans. *Journal of Invest. Dermatol* 1972;59;323-331.

Linares HA, Parks H. Donald: Measurement of Collagen-Proteoglycan in Burn Scars. Fourteenth Annual **Meet Burn Association, May 12-15, 1982, p. 17.**

Parks DH: Pathogenesis and Treatment of Hypertrophic Scar and Scar Contractures in Burned Children. Robert E. Gross Lectureship, The Injured Child. Houston Texas, February 17-19, 1983, p. 28.

Al-Attar, Mess S, Thomassen JM, y cols: Keloid pathogenesis and treatment. *Plast Reconstr Surg* 2006 Jan; 117(!):286-300.

Becknstein MS, Kuniaki T, Matarasso A: The effect of scarguard on collagenase levels using a full thickness epidermal model. *Aesth Surgery J*: 2004;24(6):1-5.

Campaner AB, Ferreira LM, Gragnani A, y cols: Upregulation of TGF-beta 1 expression may be necessary but is not sufficient for excessive scarring. *J Invest Dermatol* 2006 May; 126(5): 1168-76.

Chen W, Fu X, Ge S, y cols: Ontogeny of expression of transforming growth factor-beta and its receptors and their possible relationship with scarless healing in human fetal skin. *Wound Repair Regen* 2005 Jan-Feb; 13(1):68-75.

Louw L: The keloid phenomenon: Progress toward a solution. *Clin Anat* 2006 Aug 30.

Meier K: Nanney LB: Emerging new drugs for scar reduction. *Expert Opin Emerg Drugs* 2006 Mar; 11(1):39-47.

Adams E, Antoine S, and Golstein A: Collagenase Action on the Synthetic Tripeptide Polymers, (Gly-Pro-Ala)_n and (Gly-Ala-Pro)_n *Biochim Biophys Acta*, 185, 251 1969.

Paul Berg. Asilomar and Recombinant DNA. Nobel Laureate in Chemistry (1980). 26 August 2004.

Fredrickson, DS: Chapter 1 an 5 in *The recombinant DNA controversy*. A memoir ASM Press, Washington, D.C. p 388, 2001.

Figura. Acoplamiento del ADN en una cadena corta de aminoácidos.