

Lipo Light: Liporreducción no quirúrgica

Dra. Luciana Macedo de Oliveira

La fosfatidilcolina es un fosfolípido de membrana que participa activamente en la estructuración y el transporte celular. Está indicada, principalmente, en el tratamiento por vía endovenosa de la embolia grasa y la hipercolesterolemia. Hace algunos años se introdujo el uso empírico de fosfatidilcolina en el tratamiento subcutáneo de bolsas palpebrales, abdomen, flancos y región trocántérica, constatándose excelentes resultados clínicos en la reducción de la adiposidad localizada.

La fosfatidilcolina

La fosfatidilcolina es el principal fosfolípido de los mamíferos y representa la mayor proporción en la composición de las membranas celulares. Además, es responsable de la integridad de las membranas y organelas, y del transporte vesicular intracelular. La fosfatidilcolina también ejerce una importante función en la regulación de la homeostasis lipídica, formando parte de las lipoproteínas, activando la lecitina-colesterol aciltransferasa (L-CAT), que aumenta el transporte reverso del colesterol, activando las lipasas, inhibiendo la acumulación de colesterol en los tejidos y solubilizando el colesterol en la bilis. En los pulmones, la fosfatidilcolina actúa como surfactante (tensoactivo), impidiendo la atelectasia alveolar al final de la espiración. La fosfatidilcolina parece tener una función importante en la inflamación, a través de la liberación de ácido araquidónico para la síntesis de prostaglandinas, tromboxanos y leucotrienos. La fosfatidilcolina tiene carácter anfipático, siendo hidrolizada específicamente por la fosfolipasa D, generando ácido fosfatídico (apolar) y colina (polar). El ácido fosfatídico parece estar involucrado en la activación de la vía lipolítica responsable de la reducción de la adiposidad localizada.

La fosfatidilcolina ha sido estudiada en las últimas décadas para diversos fines terapéuticos, siendo constatados sus efectos de protección y regeneración hepática, mejoría de la memoria, disminución de la síntesis y niveles de triglicéridos, aumento del colesterol de lipoproteínas de alta densidad, inhibición de la agregación plaquetaria, etcétera. La indicación clásica de la fosfatidilcolina, sin embargo, es la profilaxis y el tratamiento de la embolia grasa del politraumatizado.

A partir de este efecto, al final de la década de 1980 comenzó a usarse fosfatidilcolina en infiltraciones intralesionales en xantelasmas, con resultados satisfactorios. En la década de 1990, algunos médicos brasileños iniciaron su uso empírico en las bolsas adiposas del párpado inferior y en la grasa subcutánea del abdomen, los flancos y las caderas,

con excelentes resultados de reducción de la adiposidad localizada y remodelación del contorno corporal. En el año 1998, en España, los doctores J. Víctor García y J. Antonio González-Nicolás preconizaron la utilización en forma de infiltraciones subcutáneas de la fosfatidilcolina, en combinación con el silicio orgánico, para el tratamiento de la lipodistrofia.

Estos resultados alentadores llevaron al uso indiscriminado de la fosfatidilcolina en el área estética brasileña, sin que los mecanismos bioquímicos que generan los efectos clínicos fueran completamente dilucidados, y sin que las debidas pruebas clínicas para la confirmación científica fueran realizadas.

Mecanismo de acción

En la actualidad, ya fueron iniciadas investigaciones científicas por la autora, en el sentido de dilucidar el probable mecanismo de acción lipolítica de la fosfatidilcolina en adipocitos de animales y humanos (fig. 1).

Una de las hipótesis consideradas es que la fosfatidilcolina penetra en el adipocito, dado su carácter anfipático. En el citoplasma, la hidrólisis de la fosfatidilcolina por la fosfolipasa D genera ácido fosfatídico, que llevaría a la activación de la proteincinasa C (PKC). Esta última activaría la traslocación de la lipasa sensible a hormonas (LSH), desde el citoplasma del adipocito hasta la vacuola que contiene los triglicéridos. Así, la LSH hidrolizaría los triglicéridos en ácidos grasos y glicerol, que serían posteriormente utilizados en otras vías metabólicas o eliminados en pequeñas cantidades por el aparato urinario.

Otras hipótesis que deben ser estudiadas son la activación de receptores específicos de membrana y la destrucción de los adipocitos. Esta última sería desencadenada por la acti-

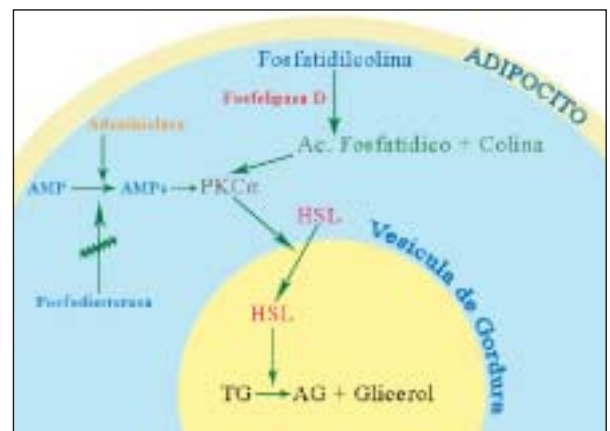


Figura 1.

vacación de la vía de la inflamación (fosfolipasa D o factor de necrosis tumoral alfa, [TNF- α]), o por una acción irritante directa de la fosfatidilcolina sobre los adipocitos.

Aplicaciones estéticas de la fosfatidilcolina

Las indicaciones para el uso estético de la fosfatidilcolina son limitadas y se restringen a pequeños depósitos de adiposidad localizada, en pacientes con peso ideal o con sobrepeso leve (fig. 2). En casos de sobrepeso moderado u obesidad, indicamos la fosfatidilcolina apenas como complemento de un tratamiento para adelgazar, basado en dieta y actividad física.

Es importante resaltar que el tratamiento aislado con fosfatidilcolina no adelgaza; sólo ayuda en la remodelación del contorno corporal.

Las contraindicaciones absolutas para el tratamiento con fosfatidilcolina son: niños, embarazadas, lactantes y diabéticos con microangiopatía. Las contraindicaciones relativas aún están bajo estudio, y se citan para que se tenga cuidado con ellas: enfermedades renales, reumáticas (especialmente colagenosis y síndrome de anticuerpos antifosfolípidos) y crónicas, obesidad androide, resistencia insulínica (incluido síndrome de ovarios poliquísticos) y enfermedades infecciosas crónicas.

Las regiones corporales permitidas para el tratamiento son: abdomen, cintura y flancos, caderas, infraglúteos, parte interna de muslos y de rodillas, infraescapular, preaxilar y parte interna de brazos. Algunas regiones requieren mucha práctica y mucho cuidado en la aplicación, como las bolsas palpebrales y la región submentoniana. Recomendamos no aplicar fosfatidilcolina en nalgas, mamas, ginecomastia, y en la proximidad de aponeurosis y articulaciones.

Con respecto a la toxicidad, no existen estudios relativos al uso inyectable; sólo se sabe que Lipostabil[®], clásicamente indicado para profilaxis y tratamiento de embolia grasa, es usado por vía endovenosa en la cantidad de 8 a 16 ampollas por día. A pesar de no haber estudios de las dosis usadas por vía subcutánea, recomendamos mucha cautela debido al gran proceso inflamatorio que puede ocurrir habitualmente después de la aplicación. Así, sugerimos la aplicación de 1 ó 2 ampollas de 5 ml como máximo (ampollas de 250 mg/5 ml) por sesión en el caso de adiposidades corporales, a intervalos de 7 a 15 días. Cada ampolla debe permitir el tratamiento de 10 a 20 cm² de área corporal. En bolsas palpebrales, se recomienda un volumen total de 0,5 a 1 ml (250 mg/5 ml) por sesión; y en la papada, un volumen de 1 a 2 ml (250 mg/5 ml) por sesión.

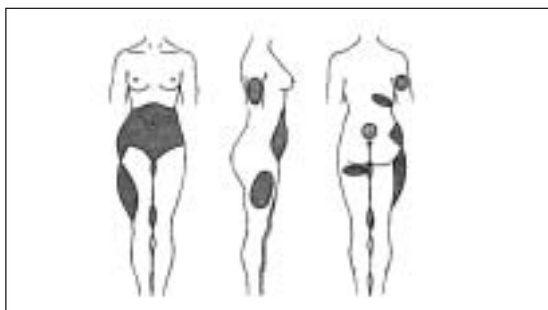


Figura 2.

Procedimiento

La técnica de aplicación es la *infiltración subcutánea* y no la infiltración intradérmica (mesoterapia); la sustancia es inyectada directamente en la grasa, con una aguja hipodérmica 30 G o 30 1/2 G 13 x 0,3 mm (o 12 x 0,3 mm o 13 x 0,45 mm o 13 x 0,4 mm). La inyección debe ser realizada con la aguja perpendicular a la piel, a una profundidad de 12 ó 13 mm, debiéndose inyectar 0,1 a 0,2 ml por punto, a una distancia de 2 a 3 cm entre cada punto. Debe prestarse especial atención en no superficializar la aguja a una profundidad menor de 4 mm (aplicación intradérmica), pues existe el riesgo de necrosis cutánea.

La duración del tratamiento es muy variable y depende mucho de la respuesta individual de cada paciente. En el tratamiento corporal pueden ser necesarias de 5 a 10 sesiones, en el mentón, de 2 a 4 sesiones y en bolsas palpebrales, de 2 a 4 sesiones. En el tratamiento corporal, algunos médicos prefieren hacer sesiones quincenales con una dosis mayor de fosfatidilcolina (4 ampollas de 250 mg/5 ml por sesión), lo cual no recomienda la autora.

Reacciones adversas y complicaciones

Entre las reacciones adversas, las reacciones locales son las más comunes, pudiendo ser inmediatas (prurito, ardor, calor, rubor) o iniciarse al cabo de horas o de días (edema intenso, dolor, hematomas); pueden persistir días o semanas (edema, equimosis y nódulos). En general, el dolor puede durar entre 3 y 4 días, y el edema persistir de 1 a 3 semanas.

Eventualmente pueden surgir reacciones de tipo colinérgicas, como dolor abdominal, diarrea, salivación, náuseas y sudoración excesiva. Reacciones al nivel de sistema nervioso central, como anorexia y depresión, son ocasionales. Fueron comunicados algunos casos de alteraciones menstruales y amenorrea. Reacciones graves de sensibilidad son muy raras.

Las complicaciones son poco frecuentes cuando el procedimiento está correctamente realizado. Pueden ser celulitis reaccional (debido al gran proceso inflamatorio), necrosis cutánea (generalmente debido al exceso de dosis por punto o a una aplicación intradérmica), depresiones e irregularidades cutáneas (generalmente por un reparto no homogéneo de la sustancia) e infección (generalmente por asepsia inadecuada o producto contaminado).

Consideraciones finales

Algunas orientaciones pueden ayudar al paciente a obtener una mejor respuesta al tratamiento, como realizar una dieta ligera y una ingestión abundante de líquidos durante el día y en los días siguientes al tratamiento, ayuno 1 hora antes y 1 hora después del tratamiento, y uso de un *panty* de compresión durante 2 a 4 días después del tratamiento (hasta que desaparezca el edema importante).

El drenaje linfático puede tener una acción satisfactoria en la eliminación del edema el día siguiente y 2 días después del tratamiento.

A partir del día siguiente, procedimientos como los ultrasonidos y el amasamiento tisular (Endermologie[®] y otros) pueden ayudar en el proceso de reducción de la adiposidad localizada, pero no son obligatorios para obtener resultados con la fosfatidilcolina.

Resultados

Los resultados pueden ser apreciados transcurrida la primera semana (si el edema ha desaparecido), con pérdidas de 0,5 a 2 cm de contorno por sesión. La mayoría de los pacientes parecen responder bien, excepto una pequeña parte (aproximadamente el 5%) que, a pesar de no presentar patología concomitante alguna, no responden satisfactoriamente al tratamiento.

La evaluación final de los resultados se debe realizar 2 ó 3 semanas después de la última sesión, que es cuando el edema habrá desaparecido totalmente (figs. 3, 4 y 5).



Figura 3.



Figura 4.



Figura 5.

Referencias bibliográficas

1. Aleynik SI, Leo MA, Aleynik MK, Lieber CS. Polyenylphosphatidylcholine protects against alcohol but not iron-induced oxidative stress in the liver. *Alcohol Clin Exp Res* 2000;24(2):196-206
2. Almazov VA, Freidlin IS, Krasilnikova EI. Use of lipostabil to correct lipid metabolism disorders in patients with ischemic heart disease. *Kardiologija* 1986;26(2):39-42
3. Arnold TP, Standaert ML, Hernandez H, Watson J, Mischak H, Kazanietz MG, Zhao L, Cooper DR y Farese RV. Effects of insulin and phorbol esters on MARCKS - myristoylated alanine-rich C-kinase substrate-phosphorylation (and other parameters of protein kinase C activation) in rat adipocytes, rat soleus muscle and BC3H-1 myocytes. *Biochem J* 1993;295:155-64
4. Baraona E, Zeballos GA, Shoichet L, Mak KM, Lieber CS. Ethanol consumption increases nitric oxide production in rats, and its peroxynitrite-mediated toxicity is attenuated by polyenylphosphatidylcholine. *Alcohol Clin Exp Res* 2002;26(6):883-9
5. Bishop WR, Pachter JA, Pai JK. Regulation of phospholipid hydrolysis and second messenger formation by protein kinase C. *Adv Enzyme Regul* 1992;32:177-92
6. Bobkova VI, Lokshina LI, Korsunskii VN, Tananova GV. Metabolic effect of lipostabil-forte. *Kardiologija* 1989;29(10):57-60
7. Bocckino SB, Blackmore PF, Wilson PB, Exton JH. Phosphatidate accumulation in hormone-treated hepatocytes via a phospholipase D mechanism. *J Biol Chem* 1987;262:15309-15
8. Carey GB. Mechanisms regulating adipocyte lipolysis. *Adv Exp Med Biol* 1998;441:157-70
9. Cui Z, Houweling M. Phosphatidylcholine and cell death. *Biochim Biophys Acta* 2002;1585(2-3):87-96
10. Chung SY, Moriyama T, Uezu E, Uezu K, Hirata R, Yohena N, Masuda Y, Kokubu T, Yamamoto S. Administration of phosphatidylcholine increases brain acetylcholine concentration and improves memory in mice with dementia. *J Nutr* 1995;125(6):1484-9
11. Dobiasova M, Stribrna J, Matousovic K. Effect of polyenoic phospholipid therapy on lecithin cholesterol acyltransferase activity in the human serum. *Physiol Bohemoslov* 1988;37(2):165-72
12. Donchenko V, Zannetti A, Baldini PM. Insulin-stimulated hydrolysis of phosphatidylcholine by phospholipase C and phospholipase D in cultured rat hepatocytes. *Biochim Biophys* 1994;1222:492-500
13. Farese RV. Insulin-sensitive phospholipid signaling systems and glucose transport. Update II. *Exp Biol Med (Maywood)* 2001;226(4):283-95
14. Farese RV, Standaert ML, Francois AJ, Ways K, Arnold TP, Hernandez H, Cooper DR. Effects of insulin and phorbol esters on subcellular distribution of protein kinase C isoforms in rat adipocytes. *Biochem J* 1992;288:319-323
15. Fisk HA, Kano-Sueoka T. Effect of membrane phosphatidylethanolamine-deficiency/phosphatidylcholine-excess on the metabolism of phosphatidylcholine and phosphatidylethanolamine. *J Cell Physiol* 1992;153(3):589-95
16. García JV, González-Nicolás JA. Nuevos conceptos en el tratamiento de la patología estética del tejido graso. *Revista Española de Medicina y Cirugía Cosmética* 1998;5:21-3
17. Gurevich VS, Bondarenko BB, Mikhailova IA, Kasennova NI, Popov YuG, Astashkina, Le Van Thach TD. Evidence of combined therapy of dyslipoproteinemia by HMG-CoA reductase inhibitors and "essential" phospholipids. *Clin Ter* 1993;142(4):329-34
18. Guyton AC, Hall JE. *Tratado de Fisiología Médica*. 10ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2002:729-38
19. Hamilton JA, Johnson RA, Corkey B, Kamp F. Fatty acid transport: the diffusion mechanism in model and biological membranes. *J Mol Neurosci* 2001;16(2-3):99-108; discusión, 151-7
20. Higgins JP, Flicker L. Lecithin for dementia and cognitive impairment. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;(4):CD001015
21. Hoffman JM, Ishizuka T, Farese RV. Interrelated effects of insulin and glucose on diacylglycerol-protein kinase-C signalling in rat adipocytes and solei muscle in vitro and in vivo in diabetic rats. *Endocrinology* 1991;128:2937-2948
22. Hoffman JM, Standaert ML, Nair GP, Farese RV. Differential effects of pertussis toxin on insulin-stimulated phosphatidylcholine hydrolysis and glycerolipid synthesis de novo. Studies in BC3H-1 myocytes and rat adipocytes. *Biochemistry* 1991;30(13):3315-22
23. Holm C, Fredrikson G, Sundler R, Belfrage P. Incorporation of hormone-sensitive lipase into phosphatidylcholine vesicles. *Lipids* 1990;25(5):254-9
24. Jin W, Marchadier D, Rader DJ. Lipases and HDL metabolism. *Trends Endocrinol Metab* 2002;13(4):174-8

25. Kirsten R, Heintz B, Nelson K, Hesse K, Schneider E, Oremek G, Nemeth N. Polyenylphosphatidylcholine improves the lipoprotein profile in diabetic patients. *Int J Clin Pharmacol Ther* 1994; 32(2):53-6
26. Kroupa J. The role of pharmacology in the comprehensive prophylaxis of post-traumatic fat embolism. *Acta Chir Orthop Traumatol Cech* 1993;60(2):114-22
27. Li P, Zhou HL, Chen JQ. Phospholipase D and inflammation. *Sheng Li Ke Xue Jin Zhan* 1999;30(2):118-22
28. Lieber CS. Prevention and treatment of liver fibrosis based on pathogenesis. *Alcohol Clin Exp Res* 1999;23(5):944-9
29. Liscovitch M, Czarny M, Fucci G, Tang X. Phospholipase D: molecular and cell biology of a novel gene family. *Biochem J* 2000;345(Pt. 3):401-15
30. Ma X, Zhao J, Lieber CS. Polyenylphosphatidylcholine attenuates non-alcoholic hepatic fibrosis and accelerates its regression. *J Hepatol* 1996;24(5):604-13
31. Macaulay SL, Larkins RG. Insulin stimulates turnover of phosphatidylcholine in rat adipocytes. *Mol Cell Biochem* 1994;136(1):23-8
32. Mel'chinskaia EN, Gromnatskii NI, Kirichenko LL. Hypolipidemic effects of alisat and lipostabil in patients with diabetes mellitus. *Ter Arkh* 2000;72(8):57-8
33. Melendez AJ, Allen JM. Phospholipase D and immune receptor signaling. *Semin Immunol* 2002;14(1):49-55
34. Mi LJ, Mak KM, Lieber CS. Attenuation of alcohol-induced apoptosis of hepatocytes in rat livers by polyenylphosphatidylcholine. *Alcohol Clin Exp Res* 2000; 24(2):207-12
35. Navder KP, Baraona E, Leo MA, Lieber CS. Oxidation of LDL in baboons is increased by alcohol and attenuated by polyenylphosphatidylcholine. *J Lipid Res* 1999;40(6):983-7
36. Nelson DL, Cox MM. *Lehninger _ Principios de Bioquímica*. 3ª ed. San Pablo: Sarvier; 2002:280-377, 465-485
37. Nosedá G, Suva F, Fragiaco C. Modification of serum lipids, lipoproteins and apoproteins AI and B in patients with hyperlipidemia Type IIa and IIb using polyenylphosphatidylcholine. *Schweiz Med Wochenschr* 1985;115(30):1064-70
38. Okazaki H, Osuga J, Tamura Y, Yahagi N, Tomita S, Shionoiri F, Iizuka Y, Ohashi K, Harada K, Kimura S, Gotoda T, Shimano H, Yamada N, Ishibashi S. Lipolysis in the absence of hormone-sensitive lipase: evidence for a common mechanism regulating distinct lipases. *Diabetes* 2002;51(12):3368-75
39. Osterlund T. Structure-function relationships of hormone-sensitive lipase. *Eur J Biochem* 2001;268(7):1899-907
40. Rittes PG. The use of phosphatidylcholine for correction of lower lid bulging due to prominent fat pads. *Dermatol Surg* 2001;27(4):391-2
41. Rizzo MA, Romero G. Pharmacological importance of phospholipase D and phosphatidic acid in the regulation of the mitogen-activated protein kinase cascade. *Pharmacology and Therapeutics* 2002;94:35-50
42. Spann W, Wolfram G, Zollner N. Decrease of serum lipoproteins and increase in apolipoproteins A-I and A-II following oral administration of multiple unsaturated phospholipids. Observations on the effect of nutrition on the results. *Klin Wochenschr* 1987;65(13):590-5
43. Standaert ML, Avignon A, Yamada K, Bandyopadhyay G, Farese RV. The phosphatidylinositol 3-kinase inhibitor, wortmannin, inhibits insulin-induced activation of phosphatidylcholine hydrolysis and associated protein kinase C translocation in rat adipocytes. *Biochem J* 1996;313(Pt. 3):1039-46
44. Steed PM, Chow AH. Intracellular signaling by phospholipase D as a therapeutic target. *Curr Pharm Biotechnol* 2001;2(3):241-56
45. Szafran H, Smielak-Korombel W. The role of estrogens in hormonal regulation of lipid metabolism in women. *Przegl Lek* 1998;55(5): 266-70
46. Takahashi Y, Mizunuma T, Kishino Y. Effects of choline deficiency and phosphatidylcholine on fat absorption in rats. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)* 1982;28(2):139-47
47. Thierry R, Hugues O. Net release of individual fatty acids from white adipose tissue during lipolysis *in vitro*: evidence for selective fatty acid re-uptake. *Biochem J* 2000;348:129-136
48. Zeman M, Zak A, Stolba P. The effect of polyene phosphatidylcholine administration on lipid metabolism and glucose tolerance in patients with hyperlipoproteinemia IIB. *Sb Lek* 1995;96(1):43-8