

ENSAYO CLINICO USANDO CENTELLA ASIATICA INTRALESIONAL EN LA ESCLERODERMIA CIRCUNSCRITA

Dra. Dora S. Lacovara R.*
Dra. Rosa Anna Beleña**

Lacovara R. D. S., Beleña R. A. **Ensayo clínico usando Centella Asiática Intralesional en la Esclerodermia Circunscrita.** Derm. Venez. 1994; 32:83 – 87

RESUMEN

El origen de la Esclerodermia es poco conocido, se cree involucrado algún mecanismo de autoinmunidad. Los tratamientos empleados hasta ahora no han sido exitosos. En este trabajo, se realizó un ensayo clínico usando Centella asiática intralesional en la Esclerodermia circunscrita, representando una alternativa eficaz, segura y libre de efectos secundarios, para esta patología poco

frecuente y antiestética. Los resultados obtenidos han sido satisfactorios y prometedores. Se realiza una revisión de la bibliografía.

ABSTRACT

The origin of Scleroderma is un known, it could be the consequence of an autoimmune mechanism.

Treatments up to date are not effective. We made an open clinical trial with intralesional Centella Asiatica. Our data suggest that Centella Asiatica represents an alternative therapy in localized Scleroderma.

A brief review of the literature is given.

INTRODUCCION

Sinonimia: Centella asiatica, Centella madagascariensis, Trisanthus cochinchinesis, Malgache de Talapetraka.

La Centella asiática es una planta umbelífera originaria de sud-Africa, crece en las proximidades del océano Indico, especialmente en la isla de Madagascar; al parecer era utilizada por los nativos y hechiceros de la región, que empleaban dicha planta bien en forma de infusión vía oral, o

bien como cataplasma para tratar úlceras leprosas y de otro tipo, cicatrizante; su uso se extendió hacia la India y el Asia Meridional. Fue llevada a Francia en 1.850¹. Lepine y Boileau en 1.852 observaron sus propiedades cicatrizantes, lanzado el toque de atención hacia tal cualidad.

En 1.884 se introduce en el Código farmacéutico en Francia y Devergie la preconiza para el tratamiento de eccemas rebeldes². En 1.941 Bontemps logro aislar y cristalizar el ASIATICOSIDO³. Boiteau y

Ratsimamanga en 1.956⁴ redescubrieron la acción farmacológica primaria de asiático sido extraído de la Centella asiática y estudiaron sus propiedades fisiológicas y bacteriológicas. Polonsky fue quien en 1.959 expuso la estructura química, cuya formula bruta es: C48H78O29.

La Centella madagascariensis posee como principio activo el asiaticosido 40%, un polisacárido cuya molécula esta constituida por el Acido Asiático 30%, el ácido Madecasic 30%, molécula de configuración esteroide perteneciente al grupo de los ácidos terpenicos pentacíclicos y varias moléculas de azúcares (dos de d-glucosa y una de 1-ramnosa). Además de su analogía con la estructura

* Médico Adjunto al Servicio de Dermatología Hospital J.M. de los Ríos. San Bernardino. Caracas, Venezuela.

** Médico Especialista I en Dermatología del Servicio Médico DISIP, Helicoide, Caracas, Venezuela.

esteroidea, también la presenta con los glucósidos cardiotónicos del grupo de los digitálicos y con los corticoides del grupo desoxicorticosterona y en menor grado, las hormonas sexuales². Los trabajos hasta el año 1.983 con Centella asiática, se efectuaron sobre el colágeno, ya que esta es la sustancia más abundante del tejido conjuntivo, determina la resistencia mecánica del organismo y la actividad fisiológica de los tejidos que lo contienen, especialmente piel, tendones, cartílagos, paredes vasculares. En el organismo existen cinco tipos de fibras colágenas:

Tipo I Colágenos fibrilares (el más común)

Tipo II Cartílago

Tipo III Vasos y piel

Tipo IV colágeno de laminas basales

Tipo V Colágenos mixtos (revisten las membranas plasmáticas y asegura la fijación de las células unas con otras).

Los fibroblastos son capaces de dividirse y secretar abundantemente sustancia fundamental y fibras colágenas en cualquier parte del organismo donde haya destrucción del tejido o de sus partes conectivas. Esto es muy evidente en diversas fases de cicatrización, Queloides y Cicatrices hipertróficas; durante procesos inflamatorios crónicos, Morfea.

El extracto vegetal se ha venido utilizando como tal, ya que la fórmula química se ha encontrado complicada para sintetizar¹⁵, y ese extracto se ha usado en forma tópica polvo, ungüento, vía oral (comprimidos), vía intramuscular (ampollas), en diversas patologías, tratamiento de úlceras y heridas tóxicas, quemaduras, Lepra, LES, Liqueur escleroatrófico, induración de cuerpos cavernosos, Queloides y cicatrices hipertróficas, en la Esclerosis sistémica progresiva⁵.

La Centella asiática regula el crecimiento de los fibroblastos, evitando así una proliferación excesiva de estas células origen de procesos patológicos. También aumenta la can-

tidad de nuevo colágeno sintetizado, traducido en una síntesis proteica global esencialmente de colágeno por los fibroblastos; orienta a estos hacia la síntesis preferencial de colágeno, permitiendo modificarla producción de secreciones proteicas del fibroblasto, la síntesis de colágeno se hace el doble con respecto a las otras proteínas sintetizadas por él. La calidad del colágeno formado en presencia de la Centella asiática no difiere de la del colágeno del grupo control. La Centella asiática no altera la hidrólisis de colágeno permitiendo conservar su poder funcional fisiológico^{6,7}. La Esclerodermia Circunscrita, localizada o morfea, es un padecimiento benigno de causa desconocida, ocurre a cualquier edad, afecta a ambos sexos con predominio de mujeres 3:1 hombres, más en blancos que en negros. Se caracteriza por áreas esclerosas únicas o múltiples, redondas o lineales, más o menos limitadas de evolución crónica asintomática.

El 75% de los casos de Morfea aparecen antes de los 40 años y en número significativo en la primera y segunda década de la vida. La Morfea suele constituir alrededor del 1,5% de

la patología dermatológica^{8,9,10}. Las causas se infieren varias, desconocidas, bacilos y cuerpo de inclusión viral en los tejidos, *Borrelia burgdorferi*¹¹, factores psicológicos, agentes tóxicos (silicosis, sustancias químicas), alteraciones metabólicas (Calcio, aminoácidos, serotonina), posterior al sarampión, vacuna BCG, trauma, embarazo, inmunológicas (hipergammaglobulinemia con aumento en el 50% de los pacientes de globulina G, anticuerpos anti ADN y AAN)¹² eosinofilia en sangre periférica en el 50% de los pacientes se relaciona directamente con la actividad de la enfermedad. La Esclerodermia se clasifica en:

- 1.- Circunscrita o Localizada
- 2.- Diseminada o generalizada
- 3.- Sistémica

- 1.- La Circunscrita o localizada:
 - a.- Guttata
 - b.- Placa
 - c.- Lineal o en Banda
 - d.- Anular o ainhum

e.- Frontoparietal sin hemiatrofia facial con hematrofia facial o Síndrome de Parry Romberg.

De un 4,5 a 5,4% de las Esclerodermias circunscritas se pueden transformar en Esclerosis sistémicas. En todas ellas es común la hiperpigmentación e hipopigmentación en el área atrófica^{8,9,10,14}. Los tratamientos empleados hasta ahora son variados pero ninguno eficaz, desde una conducta expectante, ultrasónico, fisioterapia, baños de agua caliente y arena de barro, Pentoxifilina, altas dosis de Penicilina¹¹, Difenhidantoina, ácido p-aminobenzoico, Diaminodimetilsulfona, Vitamina E, Hidroxiprolina, D-penicilamina, Colchicina, corticosteroides tópicos o intralesionales, gestagenos, cirugía.

En vista de que todos los medicamentos y procedimientos antes mencionados no han sido exitosos y basándonos en el mecanismo de acción de la Centella asiática, se decidió estudiar su acción vía intralesional en estos pacientes.

MATERIALES Y METODOS

A tres pacientes con Esclerodermia circunscrita de diferente tipo, se le infiltró vía intradérmica e intralesional, con inyectadora de insulina, Centella asiática (Madcassol) ampollas 20 mg/cc, pura sin diluir.

Los pacientes eran tratados una vez al mes, de acuerdo a la extensión de la lesión con una o dos ampollas, hasta formar el habon o blanqueo local. Durante los intervalos se observaba la respuesta de ablandamiento y así en las sucesivas se infiltraba en la zona donde persistía indurada, se considero la finalización del tratamiento hasta que clínicamente desaparecieron los signos de Morfea, también se comprobó histológicamente.

Caso Nº 1.

Paciente masculino de 16 años, natural y procedente de Cumaná, Edo. Sucre, consulto en febrero 1.989,

con lesión de Morfea en banda extensa, que abarcaba desde el dorso de la base del anular derecho (con retracción importante del dedo en forma de martillo), dorso de mano, muñeca (con atrofia tipo placa dura lisa, brillante, adherida a planos profundos con afectación de músculos y tendones) hasta el tercio distal del antebrazo, maculas hipocrómicas lisas, brillantes como puntos aislados, que seguían un trayecto metamérico hacia el brazo y la escápula del mismo lado. Se tomó biopsia pre tratamiento, confirmado el diagnóstico clínico. Se realizaron 8 sesiones de tratamiento a lo largo del trayecto de la lesión, se tomaron fotos previas, durante y al finalizar el tratamiento, y biopsia post tratamiento.

Caso Nº 2.

Niña de 10 años, natural de Caracas, Dto. Federal, procedente del Estado Falcón, consulto en febrero 1.992, por lesión de alopecia areata frontal izquierda. Al examen físico, se apreciaba área de alopecia con atrofia lineal con dirección frontoparietal izquierda y adherencia a planos profundos con discreta hemiatrofia facial del mismo lado, se realizaron evaluaciones oftalmológicas y neurológicas, no evidenciándose lesiones. Se tomaron fotos pre tratamiento y a los 6 meses. Se comenzó terapia combinada intralesional en la zona frontal, completándose solo 2 sesiones con las ampollas y vía oral, igualmente Centella asiática (un comprimido de 10 mg, tres veces al día).

Caso Nº 3

Paciente femenina de 10 años, natural de Caracas, Dto. Federal, procedente de Guatire, Edo. Miranda, quien es referida con diagnóstico clínico e histológico de Morfea, que se inició en Mayo de 1.991 como placa eritematosa que aumento de tamaño dejando una atrofia residual.

Refiere antecedente traumático un año antes del inicio de la enfermedad. en mayo 1.992, se aprecia placa atrófica, lisa, brillante de 11 cm x 7 cm, en área hipocrómica cen-

tral de 5 x 3,5 cm, localizada en región inframentoniana izquierda. Se inicia terapia con Centella asiática una vez mensual, a razón de 1 cc/20 mg localmente, infiltrando intradérmica en varias direcciones, hasta producir blanqueo. Luego de 6 sesiones de tratamiento se toman fotos y biopsia control.

RESULTADOS CLINICOS

En general, los resultados obtenidos con el uso de la Centella asiática intralesional e intradérmica en las lesiones de Esclerodermia circunscrita, han sido buenos.

Las infiltraciones iniciales, en todos los pacientes son dolorosas e incluso difíciles de cumplir, por la gran resistencia que ofrece ese tejido duro, al paso del líquido; sin embargo en las sucesivas, con el ablandamiento del tejido, disminuye la resistencia de este al paso del líquido, se facilita la infiltración y disminuye progresivamente el dolor.

Cabe señalar, que la piel de los tres pacientes en la zona afectada, antes del tratamiento estaba sumamente adherida a los planos profundos y posterior a la terapia (que a veces hubo que infiltrar hasta subcutáneo), se restablecía su movilidad. Las zonas de hipocromía pre tratamiento se repigmentaban paulatinamente; en el caso Nº 1 en su totalidad, no así en el caso Nº 3, donde persiste área hipocrómica central pero de menor tamaño.

Caso Nº 2.

Se observa una repigmentación total post-tratamiento, de las zonas hipocromicas. La retracción extensa y severa disminuye permitiendo mayor flexibilidad de la mano, favoreciendo la movilidad de la piel en la zona y del anular, sin embargo a nivel de las falanges de ese dedo, no hay modificaciones. A tres años de haber finalizado el tratamiento, los efectos beneficiosos persisten.

Caso Nº 2

Persiste la placa alopécica, se restableció la movilidad de dicha zona en cuero cabelludo, disminución de la atrofia; desde el punto de vista de la hemiatrofia no se aprecian modificaciones.

Caso Nº 3

Posterior al tratamiento, el área de induración disminuyó a 1,5 cm limitándose en la zona central; igualmente persistió la hipocromía en el centro aunque de menor tamaño (2 cm); la textura y el grosor fueron adquiriendo, progresivamente, la consistencia del resto de la piel, aun sobre la zona hipocrómica y indurada persiste la piel lisa y brillante. La movilidad de la piel sobre planos profundos se recuperó en su totalidad.

RESULTADOS HISTOLOGICOS

En las biopsias pretratamiento se observa colágeno denso, con tendencia a apretar a la epidermis (aplanándola), el subcutáneo, los vasos y los anexos. La dermis en general luce compacta, haces de colágeno grueso con discreto infiltrado inflamatorio linfocítico perivascular 16. En las biopsias post-tratamiento, notamos reorganización del colágeno, que pasa de una disposición en haces gruesos, compactos que comprimen, a un colágeno fibrilar que se dispone a manera de malla laxa, permitiendo a la epidermis, vasos y anexos una disposición normal (fig. 1 y fig. 2).

DISCUSION

Se infiere que la Centella asiática, al regular el crecimiento de los fibroblastos, orienta hacia la síntesis preferencial de colágeno así como su reordenamiento 6.7.

Se observa que de un colágeno denso donde sus fibras se disponen en forma de haces gruesos y compactos, que comprimen a la epidermis, vasos, anexos, pasa a un colágeno más laxo, mejor organizado y cesa la compresión a la epidermis y a los anexos. Esto se traduce, en un cambio clínico

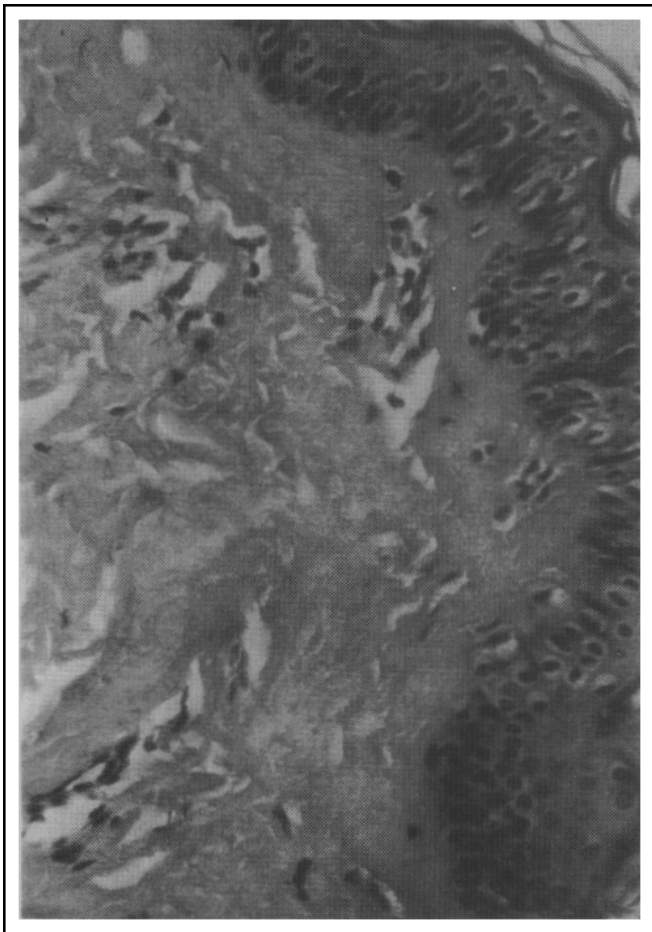


Fig. 1
Pre tratamiento

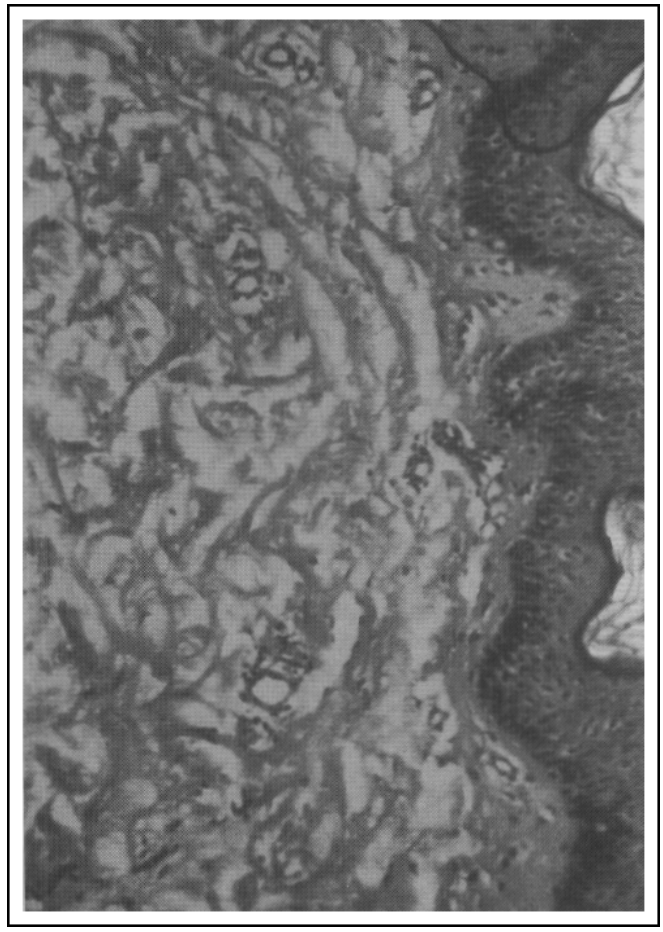


Fig. 2
Post - tratamiento

favorable en cuanto a textura, elasticidad de la piel, movilidad sobre los planos profundos, repigmentación y disminución de la retracción. No se observó ninguna intolerancia al producto, ni fenómenos alérgicos o irritativos, la única molestia común a todos los pacientes, es el dolor local provocado por la inyección en el sitio de la infiltración, pero cabe la duda si la administración de un líquido en una piel esclerosada, ya que el dolor intenso en las dos primeras sesiones de tratamiento, se atenuó progresivamente hasta ser completamente tolerable por esos pacientes de corta edad.

Aunque alrededor del 5% de la Esclerodermias circunscritas pasan a ser sistémicas¹⁴, vemos en las

publicaciones de Macotela⁵ y Sasaki⁷, donde cada uno emplearon la Centella asiática vía IM con éxito en la Esclerodermia sistémica, en nuestro trabajo, tratamos a los pacientes con Esclerodermia localizada, con la Centella asiática pero directamente en el foco o centro del problema, precozmente se podría reducir incluso ese pequeño porcentaje de transformación. En los casos de lesiones extensas o donde existan lesiones en sitios de difícil acceso, o que la corta edad del paciente no permite grandes áreas de infiltración, la terapia combinada intralesional y vía oral resulta beneficiosa y podría acortar el tiempo de tratamiento.

CONCLUSIONES

En la literatura revisada, hasta ahora ninguno ha empleado la Centella asiática en la Esclerodermia circunscrita, su aplicación intralesional nos permite llegar fácilmente al foco patológico aprovechando así los efectos benéficos de ella, de una vez sobre el problema. Aunque nuestra experiencia es poca, se debe tomar en cuenta la frecuencia de esta enfermedad, dentro de la patología dermatológica 1,5%^{5,9,10} sin embargo, los resultados obtenidos creemos son prometedores; por otra parte el tratamiento es fácil de seguir, se deben tener observaciones a largo plazo y sumar experiencias de otros colegas, para determinar los efectos benéficos del tratamiento y ver si estos persisten en el tiempo.

Las terapias hasta ahora empleadas no han sido exitosas y la Centella asiática representa una alternativa eficaz, segura y libre de efectos secundarios para esta patología que aunque poco frecuente es antiestética.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1.- Dausereau J. "El Madecassol en la Cirugía Plástica" Antenne Medicale, 1.972. Vol 7-3, Mayo/Junio 1.972.
- 2.- Sarro J., Sarro M., "Asiaticosido en Ulceras Dermatológicas" en Practica Medico Quirúrgica Internacional numero especial dedicado a Blastostimulina, Laboratorios Funk, 1.966. pag. 84-92.
- 3.- Bontems J. "Bull Sci Pharmacol". 1.941, 49:186.
- 4.- Boiteau P., Ratsimamanga A., "L. Asiaticoside, Extrait de Centella Asiática et ses emplois Therapeutiques dans la cicatrisation des plaies Experimentales etrebells" Therapie II. 1.956. (1): 125.
- 5.- Macotela E., Ainza J. "Esclerosis Sistemica Progresiva manejada con Extracto titulado de Centella Asiática por via Oral". Dermatolog. diciembrel.971. vol XV, 3:176-179.
- 6.- Planck M. "Possible Influence of Madecassol on synthesis of collagen by human embryonic fibroblasts" Informe de un estudio piloto. 1.978 Abril.
- 7.- Sasaki S., Shinkai H., Akashi Y., Kishihara y. "Studies on the Mechanism of Action of Astiacoside (Madecassol) on experimental granulation tissue and cultured fibroblasts and its Clinical application in systemic scleroderma". Acta Dermatovener (Stockholm) 1.972. 52:141-150.
- 8.- Eisen A., Vitto J. Baver E., "Escleroderma", in: Dermatology in General Medicine, edited by TB Fitzpatrick et al, New York, McGraw Hill, 1.987. 154:1841.
- 9.- Christianson H. et al, "Localized Scleroderma. A Clinical Study of two hundred thirty five cases" Arch Dermatol. 1.956. 74:629.
- 10.- Korting G. "Esclerodermia" en el Manual de Dermatología, Editorial Científico Medica 1.986. 188-193.
- 11.- Aberer E., {Colleger H., Kristoferitsch W., "Neuroborreliosis in Morphea and Lichen Sclerosus et Atrophicus" J. AM. Acad. Dermatol., 1.987.123:350-353.
- 12.- Falanga V., Medsger T. Jr., Reichlin M., "Antinuclear and Single Stranded DNA Antibodies in Morphea and Generalized Morphea", Arch. Dermatol., 1.987.123:3 5 0-3 53.
- 13.- Falanga V., Medsger T. Jr., Reichlin M., "Linear Scleroderma Clinical Spectrum, Prognosis and Laboratory Abnormalities", 1.986. 104:849-857.
- 14.- Arenas R. "Dermatología Atlas, Diagnostico y Tratamiento" Me Graw Hill. 1.987. 34:34-144.
- 15.- Falanga V., "Scleroderma Syndromes" in Principies and Practice of Dermatology, Edited by Sams M. Lynch P., New York, Chuschill Livingstone, 1.990. 53:589-97.
- 16.- Ackerman B., "Lichen Sclerosus et Atrophicus vs Scleroderma" in Differential Diagnosis in Dermathology, Lea and Febiger, Malvern PA, 1.992. chapter 16:62-65.

XXX REUNION ANUAL SOCIEDAD VENEZOLANA DE DERMATOLOGIA

23 AL 26 DE NOVIEMBRE DE 1994 - HOTEL MAREMARES - PUERTO LA CRUZ, EDO. ANZOATEGUI

PROGRAMA CIENTIFICO PRELIMINAR

CURSOS PREVIOS

MIÉRCOLES 23/11/94

MAÑANA

08:30 - 01:30 SIMPOSIO
01:30 ALMUERZO (Salón Panache)

TARDE

02:30 - 04:30 SIMPOSIO (Continuación)

NOCHE

08:00 CENA - CONFERENCIA (Salón Panache)

JUEVES 24/11/94

MAÑANA

08:30 - 01:30 SIMPOSIO
01:30 ALMUERZO (Terraza Oasis)

TARDE

02:30 - 04:30 SIMPOSIO (Continuación)

Noche

08:00 - 09:00 ACTO INAUGURAL (Salón Panache)

CONFERENCIA Dr. Martín Vegas

BRINDIS (Anfiteatro)

POSTERS - EXPOSICION PERMANENTE

VIERNES 25/11/94

MAÑANA

08:30 - 01:30 MINICASOS
CONFERENCIA MAGISTRAL
TRABAJOS LIBRES
(Fecha limite de recepción para trabajos libres y minicasos hasta 15/09/94)
01:30 - 02:30 ALMUERZO (Salón Oasis)

TARDE

02:30 - 04:30 FORO Dr. José Manuel Soto
CONFERENCIA MAGISTRAL
08:00 FIESTA BRINDIS

SABADO 26/11/94

MAÑANA

08:30 - 01:30

ANATOMOCLINICA DERMATOLOGIA 94

SESION ADMINISTRATIVA

ACTO DE CLAUSURA:

ENTREGA DE PREMIOS

TOMA DE POSESION NUEVA JUNTA DIRECTIVA

ALMUERZO FIESTA DE CLAUSURA

(Salón Panache)

02:00

La junta Directiva y Regional

Dr. Gilberto Castro Ron Asesor:

Dra. Glenda Cortez de Castro Secretario Ejecutivo: Dr. Alfredo Lander

Dra. Teresa Espinal Coordinadores: Dra. Josefina de Anzola

Dra. Elda Giansante

Dr. Antonio José Rondón Lugo

Dr. Rubén Moulinier

Dr. Dilia Márquez de García

Dr. Amílcar Moya Alcántara

Dra. Nancy Pocaterra de Ramos

Dra. Luz Salazar Villal

Dra. Anabella Smüter de Sanabria

Dr. César Tineo Toledo

Dra. Elena Villarreal

PROGRAMA SOCIAL

MIÉRCOLES 23/11/94

01:30 - 02:30

08:30 - 10:00

JUEVES 24/11/94

01:30 - 02:30

08:30 - 10:00

10:00 - 11:00

VIERNES 25/11/94

01:30 - 02:30

08:00

SABADO 26/11/94

12:00 - 01:30

RECEPCION HOTEL

ALMUERZO

CENA CONFERENCIA

ALMUERZO

ACTO INAUGURAL

BRINDIS

ALMUERZO

FIESTA BAILABLE

ACTO CLAUSURA

TOMA DE POSESION

NUEVA JUNTA DIRECTIVA

ENTREGA DE PREMIOS

ALMUERZO FIESTA CLAUSURA

1 Cocktail

Salón Panache

Salón Panache

Terraza Oásis

Salón Panache

Anfiteatro

Terraza Hotel

Salón Panache

01:30