

Ácido desoxicólico

▼ **Belkya**® (Allergan)

en acumulación de grasa submentoniana (papada)

RESUMEN

El ácido desoxicólico es una sustancia con propiedades detergentes, capaz de disgregar las grasas y, administrado localmente sobre tejido adiposo, puede provocar la desestructuración de las membranas celulares de los adipocitos, actuando como un agente citolítico. Ha sido autorizado, en administración para el tratamiento de la convexidad o plenitud de moderada a grave asociada con la grasa submentoniana en adultos, cuando la presencia de grasa submentoniana tiene un efecto psicológico en el paciente. Con hasta 4-6 tratamientos separados un mes entre ellos se duplica el porcentaje de pacientes que experimentan una reducción clínicamente relevante de la grasa submentoniana, en relación al placebo, así como la de pacientes satisfechos con el tratamiento; incluso el porcentaje de mejora del impacto psicológico sobre los pacientes llega a triplicarse frente al placebo. Las soluciones para adipólisis por inyección que contienen desoxicolato sódico parecen tener un perfil de efectos adversos predecible, con dolor, hinchazón y adormecimiento local durante el período inicial posterior a la inyección, aunque un pequeño porcentaje de pacientes puede presentar paresia del nervio mandibular marginal o disfagia; no obstante, estos efectos tienden a resolverse espontáneamente. Aunque pueda considerarse como una indicación terapéutica con fines cosméticos, la mejora del aspecto de la cara – determinado entre otros aspectos por la existencia de papada significativa – es relevante para algunas personas que experimentan una intensa ansiedad como consecuencia del rechazo de su propia imagen estética. Parece razonable considerar a este medicamento como modestamente innovador, por dos motivos fundamentales. El primero de ellos es ser el primero de este tipo de tratamientos que es sometido al rigor metodológico de los ensayos clínicos, utilizando criterios estandarizados de validación de la respuesta; aunque los resultados no siempre sean los deseados, son aceptables en dos tercios de los pacientes. El segundo de estos motivos es que se constituye en alternativa real a considerar frente a la opción quirúrgica, siempre ligada a un mayor riesgo y coste para el paciente, amén de no garantizar tampoco los resultados finales.

ASPECTOS FISIOPATOLÓGICOS

La popularmente conocida como **papada** consiste en una distensión de la piel (típicamente en forma convexa) en zona entre el mentón y el cuello, debida a la acumulación de grasa subcutánea en la zona, así como a la progresiva pérdida de elasticidad

cutánea (por empobrecimiento en colágeno y agua, principalmente). Aunque en la mayoría de las personas la aparición de la papada es asumida de forma natural como un aspecto inherente al envejecimiento, algunas experimentan una intensa ansiedad como consecuencia del rechazo de su propia imagen estética; por otro lado, existen circunstancias patológicas que

acrecientan de forma sustancial el tamaño y la deformidad de la papada, todo lo cual puede justificar la adopción de medidas correctoras, tanto de tipo farmacológico como quirúrgico.

El **compartimento submentoniano** (por debajo del mentón) es una formación anatómica consistente en una cámara areolar situada entre el músculo platisma (cutáneo del cuello) y la dermis. El platisma está situado en la región anterolateral del cuello, por encima del músculo esternocleidomastoideo; se trata de una delgada lámina muscular que se extiende desde la parte superior del tórax al borde inferior de la mandíbula y está inmerso en el tejido celular subcutáneo del cuello (fascia cervical superficial). Anatómicamente, el pliegue submentoniano está formado por el septo submental y crea el borde anterior o mesial, y el borde distal o posterior está formado por el septo hioide; los septos digástricos formaron los bordes laterales de este compartimento.

La grasa subcutánea de la cara no se encuentra formando una capa continua sino que está compartimentada. Los bordes de los compartimentos están formados por septos fasciales que van desde la fascia profunda o periostio y se insertan en la dermis. Los cambios en el volumen y la posición de estos compartimentos grasos son determinantes para el aspecto de la piel, como consecuencia de los cambios que se producen con la edad o debido a determinadas enfermedades. En particular, el compartimento submentoniano de grasa juega un papel determinante en la apariencia estética del cuello y, en gene-

ral, de la cara. La deformación de este compartimento y la acumulación de grasa, especialmente por encima (más cercana a la piel) del músculo platisma – grasa pre-platisma – en el mismo provocan cambios en la piel, aunque también es importante el estado del platisma y del hueso subyacente.

La práctica de la **mesoterapia**, término acuñado por el médico francés Michel Pistor en la década de los 50 del pasado siglo, se refiere a la inyección subcutánea de sustancias diseñadas para mejorar la apariencia de los tejidos adiposos mediante un proceso de **adipolisis**. Ésta se refiere a la inyección de sustancias citotóxicas en tejidos grasos con la misión de destruirlos o, al menos, reducir su tamaño de forma selectiva, y con ello mejorar la estética al disminuir el volumen de la grasa acumulada a nivel subcutáneo en determinadas zonas corporales. Los intentos iniciales en este campo utilizaron preparaciones intravenosas de desoxicolato sódico y fosfatidilcolina derivada de la soja, que fueron autorizadas hace décadas en algunos países para el tratamiento intravenoso de embolias grasas y dislipidemias, pero no así en la Unión Europea ni en Estados Unidos. Aunque inicialmente se consideraba que el ingrediente activo en estas inyecciones era la fosfatidilcolina, posteriores investigaciones descubrieron que las inyecciones de desoxicolato de sodio sin fosfatidilcolina eran capaces de inducir la lisis de las células grasas, mostrando además una afinidad por el tejido adiposo, pero preservando la dermis y la epidermis superpuestas a la capa grasa cutánea.

La investigación con el desoxicolato sódico mostró que, usado como adipolítico, actúa como un detergente de carácter iónico, lo cual está en sintonía con el hecho de que el ácido desoxicólico forma parte de las sales biliares humanas, cuya misión fisiológica consiste, precisamente, en facilitar la dispersión y solubi-

lidad de las grasas presentes en los alimentos que llegan al intestino delgado. Concretamente, observaciones realizadas *in vitro* mostraron que su administración sobre células del tejido adiposo provocaba la alteración de bicapa fosfolipídica de la membrana celular y conducía a la lisis de los adipocitos. Los detergentes iónicos, tales como el desoxicolato sódico, alteran la integridad de las membranas introduciendo sus grupos hidroxilo (hidrofílicos) en el núcleo hidrofóbico de la bicapa, provocando su desorganización, lo que conlleva también a la disgregación de las proteínas presentes en la membrana.

ACCIÓN Y MECANISMO

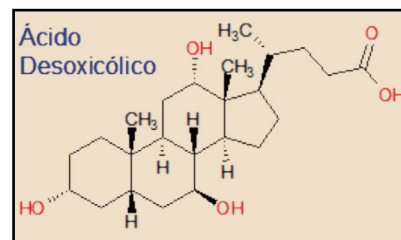
El ácido desoxicólico es una sustancia con propiedades detergentes, capaz de disgregar las grasas y, administrado localmente sobre tejido adiposo, puede provocar la desestructuración de las membranas celulares de los adipocitos, actuando como un agente citolítico. Ha sido autorizado, en administración para el tratamiento de la convexidad o plenitud de moderada a grave asociada con la grasa submentoniana en adultos, cuando la presencia de grasa submentoniana tiene un efecto psicológico en el paciente.

El efecto citolítico sobre los adipocitos tras la administración local de una solución de ácido desoxicólico es seguido de una respuesta tisular local que induce la atracción de macrófagos hacia la zona, los cuales actúan fagocitando y, posteriormente, eliminando los desechos celulares y los propios lípidos disgregados. Tras la acción de los macrófagos, se produce una proliferación de los fibroblastos presentes que da lugar a un engrosamiento de los septos fibrosos.

La administración local de la solución de ácido desoxicólico debe realizarse en la zona submento-

niana, asegurándose de que exista suficiente cantidad de grasa acumulada entre la dermis y el músculo platisma (grasa pre-platisma, más superficial), lo que requiere la actuación de personal sanitario adecuadamente instruido y con experiencia en este tipo de administraciones. Debe haber 1 cm de separación entre cada punto de inyección (hasta un máximo de 50 por sesión); pudiendo realizarse hasta un máximo de 6 sesiones, con una separación mínima de al menos 4 semanas. Las inyecciones deben realizarse siempre al menos 1 cm por debajo del borde inferior de la mandíbula (desde el ángulo de la mandíbula al mentón) y en las zonas específicamente marcadas donde se acumula la grasa submentoniana.

ASPECTOS MOLECULARES



El ácido desoxicólico un constituyente natural de las sales biliares en el ser humano y, por tanto, presenta una estructura esteroídica (derivada del núcleo de *ciclopentanoperhidrofenantreno*). Su acción detergente es de carácter iónico, ya que deriva de su capacidad para intercalar los restos hidroxilo (-OH), de carácter hidrofílico, en la zona hidrofóbica de la bicapa lipídica de la membrana celular, provocando su desorganización.

EFICACIA Y SEGURIDAD CLÍNICAS

La eficacia y la seguridad clínicas de la aplicación intradérmica de ácido desoxicólico han sido

adecuadamente contrastadas en las indicaciones autorizadas mediante cuatro ensayos clínicos de fase 3 (confirmatorios de eficacia y seguridad), aleatorizados, multicéntricos, doblemente ciegos y controlados con placebo; dos de ellos – metodológicamente iguales – fueron realizados en la Unión Europea y otros dos, también iguales entre sí, fueron llevados a cabo en Norteamérica (Estados Unidos y Canadá). En todos los estudios, las variables clínicas primarias fueron determinadas 12 semanas después del final del tratamiento (AEMPS, 2017).

Los ensayos incluyeron a adultos de entre 19 y 65 años que presentaban convexidad moderada o grave o plenitud asociadas con grasa submentoniana (de grado 2 o 3, según una escala de 5 puntos, en la que 0 = ausente y 4 = extremo), valorada con puntuaciones de médico y paciente. Los pacientes recibieron un máximo de 4 tratamientos, en intervalos de 28 días, en los ensayos realizados en la Unión Europea y un máximo de 6 en los realizados en Norteamérica, totalizando 1.503 pacientes (757 tratados con ácido desoxicólico y 746 con placebo).

La media de edad en los ensayos realizados en la Unión Europea fue de 46 años y el IMC medio fue de 26. La mayor parte de los pacientes fueron mujeres (75%) y de raza blanca (94%); al inicio, el 68% de los pacientes presentaba una gravedad de GSM valorada como moderada por el médico y el 32% como grave. En los ensayos realizados en Norteamérica, la media de edad fue de 49 años y el IMC medio fue de 29 kg/m². La mayor parte de los pacientes eran mujeres (85%) y de raza blanca (87%). Al inicio, el 51% de los pacientes presentaba una GSM valorada por el médico como moderada y el 49% como grave. En todos los casos se utilizó una solución tamponada de ácido desoxicólico al 1%, siendo el volumen inyectado de 0,2 ml (2 mg de ácido desoxicólico) por punto

de inyección, con una distancia de 1 cm entre cada punto (2 mg/cm²), hasta un máximo 100 mg (10 ml; 50 inyecciones) en cada sesión de tratamiento para toda la zona de tratamiento.

Las variables de eficacia co-primarias en los ensayos de la Unión Europea consistieron en las puntuaciones de la grasa submentoniana notificadas por el médico (*Clinician-Reported Submental Fat Rating Scale; CR-SMFRS*) y la valoración de satisfacción del paciente (*Subject Self Rating Scale, SSRS*). También se valoró la puntuación de la grasa submentoniana notificada por los pacientes (*Patient-Reported Submental Fat Rating Scale; PR-SMFRS*) y la escala de impacto de grasa submentoniana notificada por el paciente (*Patient-Reported Submental Fat Impact Scale; PR-SMFIS*)¹. Los resultados encontrados fueron:

- Porcentaje de pacientes que experimentaron una reducción de al menos 1 punto en las puntuaciones de la grasa submentoniana notificadas por el médico (*CR-SMFRS*): 64 vs. 29% (ácido desoxicólico vs. placebo) en la Unión Europea y 79 vs. 35% en Norteamérica.
- Porcentaje de pacientes que experimentaron una reducción de al menos 1 punto en las puntuaciones de la grasa submentoniana notificadas por el paciente (*PR-SMFRS*): 63 vs. 34 en la Unión Europea y 80 vs. 38% en Norteamérica.
- Porcentaje de pacientes satisfechos (desde extremadamente hasta ligeramente) con el tratamiento (*SSRS*): 65 vs. 29% en la Unión Europea y 69 vs. 31% en Norteamérica.
- Mejora porcentual media del impacto psicológico sobre el paciente (*PR-SMFIS*): 45 vs.

18% en la Unión Europea y 49 vs. 17% en Norteamérica.

Desde el punto de vista de la **seguridad**, el ácido desoxicólico presenta un **perfil toxicológico** relativamente benigno, caracterizado por frecuentes aunque poco importantes efectos adversos. Los más comunes (>10%) consistieron en efectos localizados en los puntos de inyección (dolor, edema, hinchazón, parestesia, induración, etc.). Menos frecuentes (1-10%) son cefalea, disfagia, náusea, tensión en la zona cutánea, hemorragias o hematomas locales, o lesiones del nervio en lugar de inyección.

ASPECTOS INNOVADORES

El ácido desoxicólico es una sustancia con propiedades detergentes, capaz de disgregar las grasas y, administrado localmente sobre tejido adiposo, puede provocar la desestructuración de las membranas celulares de los adipocitos, actuando como un agente citolítico. Ha sido autorizado, en administración para el tratamiento de la convexidad o plenitud de moderada a grave asociada con la grasa submentoniana en adultos, cuando la presencia de grasa submentoniana tiene un efecto psicológico en el paciente.

Hay datos clínicos contrastados que demuestran una mayor respuesta (*Rzany, 2014*) de la concentración al 2% vs. 1%. En concreto, los ensayos clínicos principales de fase 3 se han desarrollado con la formulación al 2%. En ellos se ha encontrado que con hasta 4-6 tratamientos separados un mes entre ellos se duplica el porcentaje de pacientes que experimentan una reducción clínicamente relevante de la grasa submentoniana, en relación al placebo, así como la de pacientes satisfechos con el tratamiento; incluso el porcentaje de mejora del

¹ Un cuestionario de 6 ítems que valora la felicidad, la molestia, el complejo, la vergüenza y el parecer más mayor o con sobrepeso.

impacto psicológico sobre los pacientes llega a triplicarse frente al placebo.

Las soluciones para adipólisis por inyección que contienen desoxicolato sódico parecen tener un perfil de efectos adversos predecible, con dolor, hinchazón y adormecimiento local durante el período inicial posterior a la inyección, aunque un pequeño porcentaje de pacientes puede presentar paresia del nervio mandibular marginal o disfagia; no obstante, estos efectos tienden a resolverse espontáneamente. Aún así, se han descritos casos raros de formación persistente de granuloma y ulceración cutánea con la correspondiente cicatrización. No obstante, este riesgo se puede mitigar seleccionando a los pacientes en función de su historia personal de enfermedades cutáneas y del tejido conectivo, así como informando a los pacientes que no compriman el área submentoniana después

del procedimiento para reducir el riesgo de ulceración.

Con todo, hay estudios clínicos (Dover, 2016) que apoyan específicamente la seguridad de las inyecciones locales de ácido desoxicólico en esta indicación y demuestran que el dolor y los moretones asociados con el tratamiento se pueden mitigar mediante medidas simples, como la aplicación de frío, aunque se obtienen mejores resultados con la administración de un anestésico local (lidocaína) y, especialmente, añadiendo un AINE (ibuprofeno) y un antihistamínico (loratadina).

Aunque pueda considerarse como una indicación terapéutica con fines cosméticos, la mejora del aspecto de la cara – determinado entre otros aspectos por la existencia de papada significativa – es relevante para algunas personas que experimentan una intensa ansiedad como consecuencia del rechazo de su propia

imagen estética; por otro lado, existen circunstancias patológicas que acrecientan de forma sustancial el tamaño y la deformidad de la papada, todo lo cual puede justificar la adopción de medidas correctoras, tanto de tipo farmacológico como quirúrgico.

Parece razonable considerar a este medicamento como modestamente innovador, por dos motivos fundamentales. El primero de ellos es ser el primero de este tipo de tratamientos que es sometido al rigor metodológico de los ensayos clínicos, utilizando criterios estandarizados de validación de la respuesta; aunque los resultados no siempre sean los deseados, son aceptables en dos tercios de los pacientes. El segundo de estos motivos es que se constituye en alternativa real a considerar frente a la opción quirúrgica, siempre ligada a un mayor riesgo y coste para el paciente, amén de no garantizar tampoco los resultados finales.

VALORACIÓN

ÁCIDO DESOXICÓLICO

▼ BELKYRA® (Allergan)

Grupo Terapéutico (ATC): D11AX. DERMATOLÓGICOS. Otros preparados dermatológicos.

Indicaciones autorizadas: Tratamiento de la convexidad o plenitud de moderada a grave asociada con la grasa submentoniana en adultos, cuando la presencia de grasa submentoniana tiene un efecto psicológico en el paciente.

INNOVACIÓN MODERADA. Aporta algunas mejoras, pero no implica cambios sustanciales en la terapéutica estándar

BIBLIOGRAFÍA

- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Belkyra®. Ficha técnica. https://www.aemps.gob.es/cima/dochtml/ft/81627/FichaTecnica_81627.html
- Ascher B, Hoffmann K, Walker P, Lippert S, Wollina U, Havlickova B. Efficacy, patient-reported outcomes and safety profile of ATX-101 (deoxycholic acid), an injectable drug for the reduction of unwanted submental fat: results from a phase III, randomized, placebo-controlled study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2014; 28(12): 1707-15. doi: 10.1111/jdv.12377.
- Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Bot PLUS WEB. <https://botplusweb.portalfarma.com/>
- Dover JS, Kenkel JM, Carruthers A, Lizzul PF, Gross TM, Subramanian M, Beddingfield FC 3rd. Management of Patient Experience With ATX-101 (Deoxycholic Acid Injection) for Reduction of Submental Fat. *Dermatol Surg*. 2016; 42 Suppl 1: S288-S299.
- Hafez DA, Koshy JC, Sandoval SE, Echo AP, Izaddoost SA, Hollier LH. The Submental Fat Compartment of the Neck. *Semin Plast Surg* 2009; 23(4): 288-91. DOI: 10.1055/s-0029-1242180
- Jones DH, Carruthers J, Joseph JH, Callender VD, Walker P, Lee DR, et al. REFINE-1, a Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Trial With ATX-101, an Injectable Drug for Submental Fat Reduction. *Dermatol Surg*. 2016; 42(1): 38-49. doi: 10.1097/DSS.0000000000000578.
- Kamalpour S, Leblanc K Jr. Injection Adipolysis: Mechanisms, Agents, and Future Directions. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2016; 9(12): 44-50.
- Rzyany B, Griffiths T, Walker P, Lippert S, McDiarmid J, Havlickova B. Reduction of unwanted submental fat with ATX-101 (deoxycholic acid), an adipocytolytic injectable treatment: results from a phase III, randomized, placebo-controlled study. *Br J Dermatol*. 2014; 170(2): 445-53. doi: 10.1111/bjd.12695.