

Tratamiento efectivo con un ungüento de glicina y prolina en un caso de úlceras recurrentes por déficit de prolidasa

M. P. Ortega García, M. A. Cánoves Escolano, P. Blasco Segura, M. L. García Melgares

Servicio de Farmacia. Consorcio Hospital General Universitario. Valencia

Resumen

Introducción: El déficit de prolidasa es una enfermedad rara cuyo signo más característico son las úlceras recurrentes en miembros inferiores.

Descripción del caso: Paciente diagnosticada de déficit de prolidasa con úlceras recurrentes en miembros inferiores. Tras fallar otros tratamientos tópicos y un injerto de piel, el servicio de dermatología solicita la elaboración de una fórmula magistral de uso tópico de glicina y prolina. Tras el inicio del tratamiento se produce una mejoría parcial de las úlceras.

Descripción de la fórmula magistral: Se elabora de acuerdo al Real Decreto 175/2001, de 23 de febrero, la guía de elaboración y hoja de información al paciente de un ungüento emulsivo acuoso de glicina 5%- prolina 5%.

Discusión: El uso tópico de ungüentos de prolina y glicina es una de las alternativas de tratamiento en las úlceras recurrentes por déficit de prolidasa, con resultados desiguales entre los pacientes en los que se ha descrito su utilización. En nuestro caso resultó efectivo, produciéndose una mejoría de las úlceras y una reducción en los ingresos por sobreinfección de estas.

Palabras clave: Prolina. Glicina. Déficit de prolidasa.

Summary

Introduction: Prolidase deficiency is a rare disease. Lower leg recalcitrant ulcerations are the most characteristic symptoms.

Case report: Woman diagnosed of prolidase deficiency with leg recalcitrant and infected ulcerations. Dermatology service

Ortega García MP, Cánoves Escolano MA, Blasco Segura P, García Melgares ML. Tratamiento efectivo con un ungüento de glicina y prolina en un caso de úlceras recurrentes por déficit de prolidasa. Farm Hosp 2006; 30: 304-309.

Recibido: 13-02-2006
Aceptado: 12-04-2006

Correspondencia: M^ª Pilar Ortega-García. Servicio de Farmacia. Consorcio Hospital General Universitario de Valencia. Avda. Tres Cruces, 2. 46014 Valencia. Fax: 96 197 22 20. e-mail: ortega_mpi@gva.es

solicits a proline and glycine containing ointment after failing other topical treatment and a skin grafting. After initiation of treatment, ulcerations improved partially.

Formula description: According to "Real Decreto 175/2001, de 23 de febrero", Pharmacy service draws up an elaboration guide and a patient information leaflet of a proline 5%-glycine 5% water emulsive ointment.

Discussion: Topical application of a glycine-proline ointment is an alternative for the treatment of recalcitrant ulcerations and it has resulted in variable response. In our patient it has been effective, with a partial improvement of leg ulcerations and a decrease in admissions due to over infection.

Key words: Proline. Glycine. Prolidase deficiency.

INTRODUCCIÓN

El déficit de prolidasa es una enfermedad autosómica recesiva que afecta a la degradación de proteínas en general. En 1968 se describió el primer caso de déficit de prolidasa¹. Desde entonces y aunque la prevalencia es desconocida, se han publicado unos 40 casos².

Provoca iminodipeptiduria, sobre todo de dipéptidos de glicil-prolina, siendo los iminodipéptidos productos de la degradación de colágeno. La prolidasa actúa sobre estos dipéptidos, permitiendo reciclar la prolina y la hidroxiprolina para la síntesis de nuevas moléculas de colágeno. Su déficit, por tanto, altera el metabolismo del tejido conectivo de la piel y los vasos y afecta negativamente a la curación de las heridas³. Su etiología parece ser una mutación del gen PEPD del cromosoma 19p13.2². Su incidencia es muy baja, 1-2 casos/1.000.000 nacimientos⁴. El inicio de los signos y síntomas suele darse antes de los 12 años y los más característicos son las lesiones y úlceras en la piel (cara, palmas, plantas, extremidades inferiores), deformaciones faciales, retraso mental y psicomotor, infecciones recurren-

tes (otitis media, celulitis y sinusitis sobre todo), hipertelorismo, telangiectasia, hiperqueratosis palmar, esplenomegalia, abdomen protuberante y alteraciones visuales (miopía, queratitis y úlceras corneales). La osteoporosis, sordera y corta estatura son menos frecuentes. Como hallazgos de laboratorio destacan la anemia ferropénica, hipergammaglobulinemia, trombocitopenia y sedimentación eritrocitaria elevada^{3,6}.

A continuación describimos el caso de una paciente con déficit de prolidasa y úlceras recurrentes en miembros inferiores (MMII) que fueron tratadas con un ungüento de glicina y prolina. La descripción del caso clínico hace especial hincapié en dicho tratamiento.

DESCRIPCIÓN DEL CASO

Mujer de 46 años de edad que desde los 9 presenta úlceras recurrentes en MMII. En 1997 es remitida al servicio de dermatología de este hospital desde su hospital de referencia por úlceras en MMII de un año de evolución. Se le diagnostica déficit de prolidasa, por los síntomas y signos, aunque no se objetiva analíticamente.

Recibe tratamiento tópico con apósitos de bálsamo de Perú y aceite de ricino y con pomada de enzimas proteolíticas para desbridar heridas, resultando insuficiente por lo que en febrero de 2001 se le realiza injerto de piel libre en las úlceras de la pierna derecha, consiguiendo una cicatrización total. A pesar del injerto, las úlceras en la pierna derecha vuelven a aparecer y hasta noviembre de 2004 presenta 5 ingresos por sobreinfección de las úlceras de ambas piernas, en algunos casos complicado con celulitis, que requiere tratamiento sistémico con ciprofloxacino y clindamicina y tópico con permanganato potásico, cloramina, mupirocina y enzimas proteolíticas, desarrollando una intolerancia a estas últimas. Bioquímicamente destaca la velocidad de sedimentación eritrocitaria, siempre elevada, la anemia ferropénica y el volumen plaquetar bajo.

En noviembre de 2004 hace un shock séptico por *Staphylococcus epidermidis* de origen cutáneo que requiere ingreso en UCI y tratamiento con cefotaxima, vancomicina y ciprofloxacino. Es en este momento cuando los dermatólogos tras realizar una revisión del tratamiento del déficit de prolidasa solicitan al servicio de farmacia la elaboración de una fórmula magistral de uso tópico que contenga glicina y prolina. A su vez se realiza análisis de aminoácidos en orina, aunque este sale normal.

Desde el servicio de farmacia se realizó a su vez una búsqueda en PubMed con las palabras claves "glycine", "proline" y "prolidase deficiency" para establecer la concentración y el tipo de excipiente más adecuado, y así se formuló un ungüento emulsivo acuoso de glicina 5% y prolina 5%. Se cumplimentó la documentación de uso compasivo y en diciembre de 2004 ingresó la paciente para iniciar tratamiento con este ungüento en el hospital. Los dermatólogos decidieron ingresar a la paciente porque su entorno social y familiar no era favorable para

garantizar la correcta utilización del ungüento y con el ingreso se conseguiría tratar correctamente a la paciente, enseñarle a administrarse el preparado y observar mejor la efectividad y tolerancia al tratamiento.

Se realizaron curas con el ungüento de glicina y prolina dos veces al día mediante la administración de una capa gruesa de ungüento sobre la úlceras y realizando un vendaje oclusivo. La valoración de las úlceras se realizó con una escala analógica de medición del tamaño y profundidad de estas.

A los 15 días de tratamiento presentaba mejoría parcial con exuberante tejido de granulación que requirió tratamiento con varillas de nitrato de plata. Al alta se mantuvo la pauta de dos curas diarias. Durante 10 meses no ingresa por sobreinfección de las úlceras y el control en consulta externa mediante medición del tamaño y profundidad de las úlceras muestra una mejoría de estas, aunque no se produce una curación total.

Aproximadamente al noveno mes la paciente interrumpe el tratamiento porque se había trasladado a otra comunidad autónoma y se le había terminado el ungüento de glicina y prolina. Como consecuencia se produce un empeoramiento de las úlceras por lo que acude nuevamente al servicio de dermatología de este hospital en octubre de 2005, requiriendo ingreso por celulitis en muslo derecho tratada nuevamente con ciprofloxacino y clindamicina por vía sistémica. Se recoge nuevamente orina de 24 horas para análisis de aminoácidos detectándose tras hidrólisis de esta una concentración anormalmente elevada de prolina, glicina, glutamato y aspartato, además de bajas concentraciones de otros aminoácidos, lo que indica una alta concentración de iminodipéptidos en la orina.

Durante los meses siguientes continuó el tratamiento dos veces al día con el ungüento de glicina y prolina, objetivándose nuevamente una reducción en el tamaño y profundidad de las úlceras mediante escala analógica. Actualmente continúa el tratamiento con el ungüento de glicina y prolina.

DESCRIPCIÓN DE LA FÓRMULA MAGISTRAL

Tras la búsqueda bibliografía en PubMed encontramos tres artículos sobre 4 casos clínicos donde se había utilizado un ungüento de glicina y prolina para el tratamiento de úlceras recalcitrantes por déficit de prolidasa^{5,7,8}. En todos los casos publicados la forma farmacéutica elegida para vehicular la glicina y la prolina fue el ungüento por su carácter oclusivo que favorece la penetración de los principios activos. Sin embargo, la glicina y la prolina son solubles en agua por lo que elegimos un ungüento de tipo emulsivo acuoso⁹, disolviendo los aminoácidos en el agua y garantizando así la distribución homogénea de los principios activos. Se procedió a la adquisición de las materias primas al laboratorio Roig Farma y de acuerdo al Real Decreto 175/2001, de 23 de febrero, por el que se

aprueban las normas de correcta elaboración y control de calidad de fórmulas magistrales y preparados oficinales, se elaboró la guía de elaboración de la fórmula magistral, así como su hoja de información al paciente (Figs. 1 y 2). Para la elaboración de la fórmula magistral y los controles a realizar se siguieron las recomendaciones del formulario Nacional del procedimiento normalizado de elaboración de pomadas¹⁰. Al tratarse de una fórmula magistral como controles finales de la fórmula sólo se realizó la evaluación de los caracteres organolépticos (verificación del peso de las materias primas, aspecto externo, número de unidades elaboradas y verificación peso/volumen final). La caducidad se estableció en 3 meses según las recomendaciones del laboratorio de los farmacéuticos holandeses¹¹, para cremas en tarro con conservante, ya que para pomadas hidrófilas o ungüentos emulsivos acuosos no había referencias. La información al paciente fue de carácter general para la administración y conservación de preparados tópicos.

DISCUSIÓN

Las úlceras recurrentes y múltiples en las extremidades inferiores son las lesiones más frecuentemente descritas en el déficit de prolidasa (2/3 partes de los afectados)⁴. Para el tratamiento de estas úlceras se han probado múltiples modalidades de tratamiento, pero todos ellos con efectos limitados y temporales, no existiendo en la actualidad un tratamiento efectivo^{3,4}. A nivel tópico se recomiendan vendajes oclusivos, administración tópica de antisépticos e injertos de piel, aplicación tópica de glicina y prolina y administración tópica y sistémica de hormona del crecimiento^{3,4,6}. Esta última sólo se ha utilizado en un niño que además del déficit de prolidasa presentaba déficit de hormona del crecimiento⁶. Por vía oral se han probado los suplementos con ácido ascórbico y manganeso, ambos moduladores de la actividad de la prolidasa, dosis altas de prolina y fármacos como la dapsona y la talidomida. Otros tratamientos incluyen la transfusión de eritrocitos normales, aféresis de intercambio o el tratamiento pulsátil con corticoides^{3,4}. Nuestra paciente había sido tratada por vía tópica con antisépticos, emolientes, enzimas proteolíticas y antibióticos, se le había realizado un injerto de piel y a pesar de ello las úlceras reaparecieron ocasionando múltiples ingresos por sobreinfección. Los dermatólogos se decantaron por el ungüento de prolina y glicina como última opción de tratamiento tópico antes de pasar a otros tratamientos por vía oral.

Tras la búsqueda en PubMed con las palabras "*glycine*", "*proline*" y "*prolidase deficiency*", de los siete artículos hallados, sólo tres hacían referencia a uso tópico de ungüentos de glicina y prolina en esa indicación.

Arata y cols.⁷ en 1986 describen por primera vez el tratamiento tópico con prolina y glicina en un paciente con

déficit de prolidasa y úlceras recalcitrantes, estableciendo la concentración efectiva de los dos aminoácidos en un 5% y utilizando un excipiente de vaselina y parafina líquida. En el siguiente estudio publicado acerca de dos casos clínicos en ninguno de ellos el tratamiento fue efectivo⁵. Y en el último estudio publicado, de un caso clínico, el ungüento de prolina y glicina volvió a ser efectivo⁸.

En el caso de las enfermedades raras es muy difícil llevar a cabo ensayos clínicos que evalúen las opciones terapéuticas, el conocimiento sobre la efectividad de los posibles tratamientos se obtiene de casos clínicos aislados o series de casos, como sucede en el déficit de prolidasa. En todos los casos las úlceras eran recurrentes, de larga evolución y no habían respondido a otros tratamientos tópicos y/u orales, y la concentración de los aminoácidos, el tipo de excipiente y la frecuencia de administración fue la misma, sin embargo la respuesta fue variable, sin que los autores sepan dar ninguna justificación salvo la variabilidad interindividual al tratamiento⁵.

Arata y cols.⁷ proponen un mecanismo de acción para el ungüento de prolina y glicina. La prolina supone el 20% de los aminoácidos del colágeno y la glicina el 30%, en el déficit de prolidasa el principal iminodipéptido eliminado en la orina es la glicil-prolina por lo que cabe esperar que la cantidad de estos aminoácidos *in situ* para la reparación de los tejidos sea insuficiente. Por ello el mecanismo de acción que proponen es que la administración tópica de la glicina y la prolina proporcionaría localmente estos aminoácidos a los tejidos, favoreciendo su regeneración.

A pesar de que en los tres estudios se habían utilizado ungüentos no emulsificantes en agua, nosotros decidimos utilizar un ungüento de este tipo para asegurar la disolución completa de los aminoácidos. Al no disponer de estudios de estabilidad establecimos la caducidad en tres meses según las recomendaciones generales de estabilidad de formas farmacéuticas de los farmacéuticos holandeses¹¹, al considerar que se trataba de un periodo de tiempo no excesivamente largo, lo que disminuye los posibles problemas de estabilidad.

Nuestro caso es el quinto publicado de uso de un ungüento de glicina y prolina para el tratamiento de úlceras por déficit de prolidasa y el primero publicado en España. Como novedad aportamos la descripción de la metodología de elaboración de dicho ungüento y la hoja de información al paciente, lo que consideramos puede ser de utilidad para el tratamiento de otros pacientes. En nuestro caso el tratamiento con el ungüento de glicina 5%-prolina 5% ha resultado efectivo con disminución en el tamaño y profundidad de las úlceras, aunque sin curación total y disminuyendo los ingresos por empeoramiento-sobreinfección de estas. Pero se trata sólo de un caso, aunque al tratarse de una enfermedad rara con una baja incidencia resulta muy difícil plantear un ensayo clínico que evalúe la eficacia y seguridad de dicho ungüento.

SERVICIO DE FARMACIA FARMACOTECNIA		C.H.G.U.V.
GLICINA 5%, PROLINA 5% EN UNGÜENTO EMULSIVO ACUOSO		
Código: 841	Forma farmacéutica: Ungüento	
Composición:		
Glicina	5%	
Prolina	5%	
Cera lanette	9%	
Vaselina filante	10,5%	
Parafina líquida	10,5%	
Agua conservante	csp 200 g	
Indicaciones:		
Déficit de prolidasa		
Vía administración: Tópica		
Caducidad: 3 meses		
Preparación:		
<ol style="list-style-type: none"> 1. Pesar la glicina y la prolina y pasarlo a un mortero. 2. Con el pistilo micronizar la glicina y la prolina. 3. Calentar el agua conservante y añadir en el mortero. Disolver con ayuda del pistilo. 5. Pesar la cera lanette y la vaselina filante en un vaso de precipitados y calentar hasta que se fundan. 6. Pesar la parafina líquida. 7. Mezclar en la batidora la parafina líquida con la cera lanette y la vaselina fundidas. 8. Añadir poco a poco el agua conservante con la glicina y la prolina disueltas. 9. Dejar agitando 10 minutos y envasar. 		
Material de acondicionamiento: Tarro de plástico opaco 200 g		
Conservación:	Nevera: No	
	Proteger de la luz: No	
	Esterilidad: No	
Bibliografía:		
Jaeken J. Prolidase deficiency. Orphanet encyclopedia. January 2004. Available at: http://www.orpha.net/data/patho/GB/uk-prolidase.pdf		
Jemec GB, Moe AT. Topical treatment of skin ulcers in prolidase deficiency. <i>Pediatr Dermatol</i> 1996; 13 (1): 58-60.		
Llopis-Clavijo MJ, Baixauli-Comes V. La formulación magistral en la oficina de farmacia. Valencia: Martín Impresores; 1981. p. 161.		
Última revisión: 10/01/05		

Fig. 1.- Guía de elaboración.

SERVICIO DE FARMACIA FARMACOTECNIA		C.H.G.U.V.
GLICINA 5%, PROLINA 5% EN UNGÜENTO EMULSIVO ACUOSO		
Código: 841	Forma farmacéutica: Ungüento	
Composición:		
Glicina	5%	
Prolina	5%	
Cera lanette	9%	
Vaselina filante	10,5%	
Parafina líquida	10,5%	
Agua conservante	csp 200 g	
Indicaciones:		
Déficit de prolidasa		
Vía administración: Tópica		
Caducidad: 3 meses		
Información al Paciente:		
NORMAS DE CORRECTA ADMINISTRACIÓN:		
– Lavar la zona con agua y jabón antes de la aplicación.		
ADVERTENCIAS:		
– No se han realizado estudios adecuados en seres humanos que garanticen su uso seguro durante el embarazo y la lactancia.		
PRECAUCIONES:		
– Evitar el contacto con las mucosas (nariz, boca) y los ojos.		
CONTRAINDICACIONES:		
– En caso de hipersensibilidad a glicina, prolina o a cualquiera de sus componentes.		
CONSERVACIÓN:		
– Cierre el envase después de cada uso.		

Fig. 2.- Hoja de información al paciente.

Bibliografía

1. Goodman SI, Solomons CC, Muschenheim F, McIntyre CA, Miles B, O'Brien D. A syndrome resembling lathyrisms associated with iminodipeptiduria. *Am J Med* 1968; 45: 152-9.
2. Jaejen J. Prolidase deficiency [monografía en Internet]. Orphanet encyclopedia; January 2004 [citado 02-12-04]. Disponible en: <http://www.orpha.net/data/patho/GB/uk-prolidase.pdf>.
3. Kokturk A, Kaya TI, Ikizoglu G, Koca A. Prolidase deficiency. *Int J Dermatol* 2002; 41: 46-8.
4. Cabrera HN, Giovanna PD, Bozzini NF, Forlino A. Prolidase deficiency: case reports of two argentinian brothers. *Int J Dermatol* 2004; 43: 684-6.
5. Bissonnette R, Friedmann D, Giroux JM, Dolenga M, Hechtman P, Der Kaloustian VM, et al. Prolidase deficiency: a multisystemic hereditary disorder. *J Am Acad Dermatol* 1993; 29: 818-21.
6. Monafó V, Marseglia GL, Maghnie M, Dyne KM, Cetta G. Transient beneficial effect of GH replacement therapy and topical GH application on skin ulcers in a boy with prolidase deficiency. *Pediatric Dermatology* 2000; 17 (3): 227-30.
7. Arata J, Hatakenaka K, Oono T. Effect of topical application of glycine and proline on recalcitrant leg ulcers of prolidase deficiency. *Arch Dermatol* 1986; 122: 626-7.
8. Jemec GB, Moe AT. Topical treatment of skin ulcers in prolidase deficiency. *Pediatr Dermatol* 1996; 13 (1): 58-60.
9. Llopis-Clavijo MJ, Baixauli-Comes V. La formulación magistral en la oficina de farmacia. Valencia: Martín Impresores; 1981.
10. Ministerio de Sanidad y Consumo. Formulario Nacional. Primera edición. Madrid: Imprenta Nacional del Boletín Oficial del Estado; 2003.
11. Ponsati i Capdevila JM. Sobre la estabilidad de las fórmulas magistrales. Comentarios a un artículo de *Apotheker Zeitung* del 22-05-1988. *Farmacéuticos*. Revista del Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos 1992; 145: 82.