

TRATAMIENTOS ENZIMATICOS¹DR. RAMÓN PÉREZ-CIRERA²

UNO DE LOS ASPECTOS más importantes de las enzimas es el que concierne con la transformación de los fármacos en el organismo, tanto para su efectividad terapéutica como para su detoxificación y eliminación; pero otro aspecto discutible respecto a su efectividad, es el de la utilización de las enzimas mismas, como agentes terapéuticos.

En un trabajo presentado a las XI Jornadas Médicas Nacionales por Pardo¹ se hace una revisión cuidadosa de las "Derivaciones terapéuticas de la enzimología". En él se presenta una lista de los diversos tipos de aplicación terapéutica, en que las enzimas han demostrado su utilidad.

Son muchos los preparados comerciales a base de enzimas para aplicación tópica, como para administración por vía oral, sublingual o parenteral, principalmente para el tratamiento de la inflamación y del edema de tejidos blandos, producidos por traumatismos. Estos agentes son esencialmente enzimas proteolíticas como los concentrados de pro-

teasas de plantas, la quimotripsina, las enzimas proteolíticas de la *Carica papaya*, la estreptoquinasa-estreptodornasa y la carbohidrasa y alfa amilasa. Todas estas enzimas se administran por vía oral o bucal. La quimotripsina, y la estreptoquinasa-estreptodornasa se administran también por vía intramuscular.

La efectividad de estos agentes sobre la resolución de la inflamación y el edema es difícil de elucidar. El uso racional de las enzimas proteolíticas en el tratamiento de la inflamación, está basado en datos experimentales. Se afirma es difícil de elucidar. El uso racio-inflamación es producido por la oclusión de capilares y vasos linfáticos por la fibrina, y que la actividad proteolítica de esas enzimas, provocará la disolución de estos depósitos de fibrina que bloquean a los vasos, reduciéndose la inflamación y el edema, y facilitándose la normalización de la estructura de los tejidos. No existe una evidencia objetiva para sugerir esta cadena de eventos, y no hay tampoco demostración palpable de que las enzimas producen o facilitan la curación.

Se han hecho estudios clínicos en gran número de pacientes, pero no

¹ Presentado en el simposio sobre "Biología y patología de las enzimas", durante la sesión ordinaria del 12 de junio de 1968.

² Académico titular. Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México.

existen términos precisos para medir el grado de inflamación y extensión de la lesión; por lo tanto las investigaciones se han limitado a impresiones cualitativas o subjetivas. Estas mismas consideraciones se pueden hacer al uso de la "alfa-amilasa" en el tratamiento de la inflamación de tejidos blandos y del edema. Se supone que la alfa-amilasa inicia una respuesta fisiológica, compensadora de la inflamación. De todas maneras no ha podido probarse la eficacia de estos preparados, debido a las limitaciones y a la falta de criterios objetivos para poder asegurar estos efectos.

Una de las críticas sobre la acción a distancia de las enzimas administradas por vía oral, es la duda de que se absorban a través del tubo digestivo, o de la mucosa bucal, y se ha sugerido que para demostrar la absorción de materiales activos, estos tengan que ser reextraídos de los tejidos, e identificados como los originalmente administrados. Entre los trabajos que existen a este respecto, Ambrus y cols.² estudiaron la absorción de enzimas proteolíticas endógenas y exógenas, y observaron en sus experimentos, que la tripsina y la quimotripsina administradas por vía oral, pueden demostrar su presencia en el torrente circulatorio. Dicen que la actividad esterásica recobrada representa a la enzima administrada oralmente, y no a otras enzimas provenientes del tracto gastrointestinal por la especificidad del sustrato de la enzima recobrada, que es idéntico al de la administrada. Esto fue también confirmado en experiencias preliminares con inhibido-

res específicos. Comentan que la absorción intestinal está regida por varios factores más importantes que el tamaño molecular, y que mientras no se absorben moléculas pequeñas (p. ej. el succinilsulfatiazol y catárticos del grupo de la isatina) se absorbe la ferritina con un peso molecular de 500,000.³ Martín y cols.⁴ demuestran la absorción de tripsina marcada, por el tracto gastrointestinal en animales de experimentación, y Miller y col.⁵ describen estudios similares en el hombre.

A la fecha los usos terapéuticos de las enzimas son los siguientes:

Para suplementar la acción digestiva; como vermífugos; para desbridamiento en aplicación tópica; para facilitar la disección del cristalino; el tratamiento de la inflamación y del edema; para facilitar la difusión de líquidos en los tejidos; para acelerar la destrucción de sustancias indeseables y para facilitar la disolución de coágulos intravasculares.

Las enzimas que más se utilizan en la actualidad constan en la tabla 1, y se describen a continuación.

*Streptoquinasa y estreptodornasa.*⁶ Son enzimas extracelulares producidas por el crecimiento de cultivos de estreptococos hemolíticos (Grupos C. Lancefield cepa humana H46A). Se usa tópicamente para quitar la sangre coagulada o acúmulos de fibrina, o purulentos, que se presentan en los traumatismos o inflamaciones. Este preparado se usa en clínica como adyuvante en el tratamiento del hemotórax, hematomas, empiema y supuraciones crónicas; heridas o úlceras infectadas, y otras lesiones supuradas. También se usa como coadyuvante en cirugía, en el trata-

TABLA 1

ENZIMAS MAS USADAS

| <i>Enzimas</i> | <i>Introducidos en la terapéutica</i> | <i>Fuente</i> | <i>Usos</i> | <i>Vía de administración</i> | <i>Dosis</i> | | |
|------------------------------------|---------------------------------------|-----------------------------------|--|------------------------------|--------------------------------------|--|----------------------------------|
| Estreptoquinasa Estreptodornasa | 1951 | Estreptococo Hemolítico | Tratamiento de inflamaciones; fibrinolisis | Tópica oral e intramuscular | Intramuscular | 5,000 U Estreptoquinasa 1,250 U Estreptodornasa | 2 veces al día |
| Fibrinolisisina | 1959 | Fracción III Cohn (plasma humano) | Fibrinolítica | Endovenosa | | 25,000 a 50,000 U | |
| Quimotripsina | 1960 | Pancreas mamífero | Cirugía oftálmica. Tratamiento de la inflamación | Oral, intramuscular | Oral Intramuscular Intraocular | 50,000 a 100,000 U 2,500 a 5,000 U 150 U/ml. 1 a 2 ml. | 4 veces al día 4 veces al día |
| Bromelina | 1963 | Piña | Antiinflamatoria | Oral | Dosis inicial Dosis mantenimiento | 100,000 U 50,000 U | 4 veces al día 4 veces al día |
| Papaina | 1962 | Carica papaya | Fibrinolisis; antiinflamatoria | Oral | Profiláctica Terapéutica | 10,000 a 20,000 U 10,000 U | 1-4 veces al día cada 4 horas |
| Alfa-amilasa | 1963 | Bacillus subtilis | Antiinflamatoria | Oral | | 25,000 U | 3 veces al día |
| Pancrealipasa | 1960 | Pancreas de cerdo | Digestión y absorción de grasas | Oral | | 300-900 mg. | en cada comida |
| Penicilinas | 1958 | Bacillus cereus | Dstrucción e inactivación de la penicilina | Intramuscular | | 800,000 U | |
| Hialuronidasa | 1949 | Testículos mamífero | Favorece difusión de líquidos y fármacos | Intradérmica | | 150 U. S. P. U. en 1,000 ml. | |

miento de supuraciones crónicas, en que las enzimas pueden ayudar a una cicatrización secundaria más efectiva.

Se ha propuesto el uso intramuscular de estas enzimas en el tratamiento del edema y traumas en condiciones tales como la tromboflebitis, epididimitis y celulitis. Se debe administrar sistemáticamente un antibiótico de aspecto amplio cuando se administran estos fermentos por vía intramuscular.

El uso racional de estas enzimas está basado en el postulado de que sus efectos benéficos son debidos a la transformación, por la estreptoquinasa, del plasminógeno en plasmina, reduciendo el edema y la inflamación por disolución de la fibrina en las áreas afectadas.

*Fibrinolisisina humana.*⁷ La fibrinolisisina humana es una mezcla que contiene un activador, profibrinolisisina, y la fibrinolisisina humana. Se prepara por activación de la fracción III de Cohn del plasma humano normal, con estreptoquinasa altamente purificada. El preparado resultante contiene tanto el activador profibrinolisisina como la actividad fibrinolisisina (plasmina).

La razón del uso de este agente enzimático en el tratamiento de los episodios tromboembólicos agudos, está basada en el principio de que los trombos (fibrina) pueden ser disueltos si la actividad trombolítica del plasma se puede aumentar durante un tiempo suficiente. Está aceptado generalmente que la lisis de los coágulos (fibrinolisis) se lleva a cabo en el hombre por una enzima proteolítica denominada "plasmina" (fibrinolisisina) que se encuentra naturalmente en el trombo, tanto co-

mo en la sangre circulante, en forma de un precursor inactivo, el "plasminógeno" (profibrinolisisina). Naturalmente se encuentran activadores enzimáticos o quinasas (quinasa de los tejidos y uroquinasas) que convierten el plasminógeno en plasmina. El activador empleado en la preparación de la plasmina comercial (fibrinolisisina) es la estreptoquinasa, que es de origen bacteriano. Las pruebas hechas in vitro demuestran que la fibrinolisisina, además de disolver los coágulos de fibrina, actúa sobre varias proteínas plasmáticas incluyendo el fibrinógeno, todos los factores que intervienen en la coagulación, hormonas y hasta sobre la caseína.

En presencia de un trombo de fibrina, el plasminógeno parece tener una afinidad para la fibrina, y los hechos indican que la lisis selectiva del coágulo tiene lugar, por la conversión del plasminógeno intrínseco, a plasmina.

*Quimotripsina.*⁷ Es una de las enzimas proteolíticas obtenidas del páncreas de mamífero. Ha sido muy bien estudiada su efectividad en cirugía oftálmica, usándose para facilitar la disección del cristalino en la extracción de la catarata intracapsular, evitándose un traumatismo mayor del ojo. También se ha recomendado la quimotripsina para reducir la inflamación de los tejidos blandos y el edema asociado a lesiones traumáticas, obstétricas, genitourinarias, plásticas, o de otra índole, así como también para licuar o fluidificar las secreciones del tracto respiratorio superior. La razón del uso de la quimotripsina en el tratamiento de la inflamación, está basada en datos experimentales,

pero el mecanismo exacto de su acción es desconocido. Una sugerencia sería que la enzima reduce o elimina un material semejante a la fibrina que bloquea los capilares o linfáticos que se encuentra en el área inflamada. Al eliminar este producto que congestiona, se acelera el proceso de curación.

Como la quimotripsina es una proteína extraña, se puede producir una sensibilización cuando se administra repetidamente en inyección. Se deben hacer pruebas antes de su administración parenteral, en aquellos pacientes que se sospeche un estado alérgico.

*Bromelina.*⁷ Es una proteasa concentrada que contiene una mezcla de enzimas proteolíticas obtenidas de la piña.

*Papaina.*⁷ Es la enzima proteolítica obtenida de la Carica papaya.

El uso racional de estos fermentos es el mismo que el de las otras enzimas proteolíticas, ejerciendo una depolarización de los depósitos de fibrina en las áreas inflamadas, el drenaje de los líquidos, reduciendo los restos celulares, facilitando el proceso de reparación de los tejidos. Como en las otras enzimas, estas interpretaciones son puramente teóricas y no son lo suficientemente convincentes para justificar su uso.

*Alfa-Amilasa.*⁷ La alfa-amilasa es una enzima de naturaleza hidrocarbonada obtenida del crecimiento de una bacteria no patógena del grupo del *Bacillus subtilis*. Fue propuesto su uso en el tratamiento de inflamaciones de tejidos blandos asociadas con traumatismos, inflamaciones localizadas, reac-

ciones tisulares postoperatorias y trastornos del tejido conectivo. Las amilasas se han usado extensamente como enzimas digestivas, siendo nueva su propuesta de utilización como antiinflamatorios.

*Pancrealipasa.*⁷ La pancrealipasa es un preparado de páncreas total de cerdo, que contiene las enzimas, amilasa, tripsina y lipasa, teniendo la misma acción que otros preparados de enzimas pancreáticas. Este preparado tiene una actividad grande lipásica, como se demuestra por las determinaciones in vitro de la cantidad de ácidos grasos libres formados por la digestión de las grasas.

Los estudios de que disponemos demuestran que la pancrealipasa es eficaz como ayuda, a controlar la esteatorrea, aumentando la absorción intestinal de las grasas en aquellos pacientes, en que la secreción exócrina del páncreas es deficiente, o es mezclada inadecuadamente con los alimentos. Por lo tanto la pancrealipasa puede ser empleada como terapia de reemplazamiento en la pancreatitis crónica, en obstrucciones causadas por cáncer de páncreas, en la fibrosis quística o en la pancreatectomía.

*Penicilinas.*⁷ La penicilinas es una preparación enzimática propuesta para usarse en el tratamiento de reacciones a la penicilina. Por catalisis enzimática en la hidrólisis del anillo betalactámico, el producto resultante es el ácido penicilóico que es antigénicamente inactivo.

La penicilinas se obtiene por fermentación de cultivos de una cepa de *Bacillus cereus* aunque también es pro-

ducida por una gran variedad de otras bacterias, incluyendo ciertas cepas de *Escherichia coli* y otras cepas de estafilococos. Probablemente contribuye significativamente a la resistencia que presentan muchos microorganismos a la penicilina.

Después de un corto tiempo de la inyección de penicilinas, no se puede comprobar la existencia de penicilina en sangre, aunque los niveles sanguíneos anteriores a la inyección fueran altos. Una sola inyección de penicilinas continúa actuando alrededor de 4 días. La penicilinas reacciona con la penicilina G procaínica más rápidamente que con las penicilinas de acción larga como la penicilina G benzatínica. Los resultados son mejores cuando la penicilinas se administra dentro de las 24 horas después de que las reacciones se presentan. Se ha visto que las erupciones de la piel, las artralgias, el asma y fiebre responden favorablemente a la enzima.

Las reacciones anafilácticas a la penicilina deben ser primeramente controladas administrando epinefrina y antihistamínicos. Subsecuentemente pueden administrarse corticoides. La penicilinas puede administrarse para eliminar el antígeno circulante.

El uso de la penicilinas constituye un avance en el tratamiento de las reacciones a la penicilina. Teóricamente es lógico destruir el agente causante, mejor que suprimir los síntomas. De todas maneras algunos clínicos comentan que la administración de penicilinas no constituye una panacea para todas las reacciones a la penicilina,

puesto que algunas reacciones pueden agravarse.

Hialuronidasa.⁸ Es un producto enzimático soluble, preparado de testículos de mamífero, capaz de hidrolizar mucopolisacáridos del tipo de ácido hialurónico. Su actividad está expresada en unidades U.S.P.

El ácido hialurónico es un componente esencial del tejido conectivo y limita la expansión de líquidos y de otros materiales extracelulares. La hialuronidasa actúa sobre el ácido hialurónico expandiendo los tejidos, produciendo esta enzima una facilitación de la absorción de las soluciones inyectadas o de los acúmulos de líquidos (trasudados y sangre).

La hialuronidasa puede usarse para aumentar la expansión, y consecuentemente la absorción de soluciones administradas por hipodermoclasia, para difundir los anestésicos locales del lugar de la inyección, particularmente en la anestesia troncular; para aumentar la difusión y absorción de acúmulos locales de trasudados y sangre.

La hialuronidasa es prácticamente no tóxica, pero deben de tomarse precauciones en pacientes con infecciones. La enzima puede hacer que una infección localizada se expanda por el mismo mecanismo que facilita la penetración de una solución inyectada. Por lo tanto la hialuronidasa, no debe inyectarse en o alrededor de un área infectada.

REFERENCIAS

1. Pardo, C. E.: *Derivaciones terapéuticas de la enzimología*. XI Jornadas Médicas Nacionales. Academia Nacional de Medicina. 1968, p. 309.

2. Amrbus, L. J., Lassman, B. H. y De Marchi, J. J.: *Clin. Pharm & Therap.* 8: 362, 1966.
 3. Stochino, A., Tecce, G. y Tedeschi, G. G.: *Boll. Soc. Ital. Biol.* 27: 1672, 1951.
 4. Martín, G. J. y Bogner, R. L.: *Am. J. Pharm.* 129: 386, 1957.
 5. Miller, J. M. y Williard, R. F.: *Exper. Med. & Surg.* 18: 352, 1960.
 6. A. M. A. Council on drugs. *New and nonofficial drugs.* Chicago, J. B. Lippincott, 1964.
 7. A. M. A. Council on drugs. *New durgs.* Chicago, J. B. Lippincott, 1967.
 8. A. M. A. Council on drugs. *New and nonofficial Drugs.* Chicago, J. B. Lippincott, 1963.
-