

Efectividad de un extracto de placenta humana con calcio (Melagenina Plus) en el tratamiento del vitílico

Effectiveness of human placental extract with calcium (melagenina plus) for the treatment of vitiligo

CM Miyares¹, I. Hollands Barca¹, E. Miyares Díaz¹, A. Pernas González²

¹Centro de Histoterapia Placentaria. Miramar. Playa. Cuba. ²Ministerio de Salud Pública. Vedado. Plaza. Cuba.

Correspondencia:
Ileana Hollands Barca
Centro de Histoterapia Placentaria
Calle 18, No. 4302 e/ 43 y 47 Miramar, Playa
Tel.: (537) 204 2524, (537) 2047451/52
Fax: (537) 204 1757
e-mail: chp@enet.cu

Resumen

Los extractos alcohólicos de placenta humana han demostrado poseer una actividad en la melanogénesis y sobre en la proliferación de los melanocitos. Tales extractos producen un incremento en la densidad de los melanocitos así como de los gránulos de melanina cuando son aplicados tópicamente sobre las orejas y colas de ratones negros.

Objetivo: Evaluar la acción de un extracto alcohólico de placenta humana con calcio (Melagenina Plus[®]) en el tratamiento del Vitílico, por ser esta una enfermedad en la que se pierden los melanocitos y por ende el pigmento melánico.

Se realizó un estudio retrospectivo con 300 pacientes de vitílico cubanos que fueron seleccionados por haber realizado de forma correcta la aplicación del extracto alcohólico de placenta humana con calcio sobre sus áreas despigmentadas. La selección se realizó con pacientes que se incorporaron al tratamiento con Melagenina Plus en los Servicios Clínicos del Centro de Histoterapia Placentaria entre los años 1998 hasta el 2003.

Al final del estudio 231 pacientes mostraron repigmentación completa o notable, 28 repigmentación parcial, 24 ninguna repigmentación y 17 nuevas lesiones. Nuestros resultados demuestran que el extracto alcohólico de placenta con adición de calcio puede ser un eficaz e inocuo en el tratamiento del Vitílico.

(CM Miyares, I. Hollands Barca, E. Miyares Diaz, A. Pernas González. Efectividad de un extracto de placenta humana con calcio (melagenina plus) en el tratamiento del vitílico. Med Cutan Iber Lat Am 2009;37(5):207-212)

Palabras clave: terapéutica, vitílico, placenta.

Summary

Human placental alcohol extract have been successfully used on melanogenesis and melanocyte proliferation. Such extracts cause an increase in the number of melanocytes and melanin granules when applied topically on the ears and tails of black mice.

Objetives: Assessment of the effectiveness of a human placental alcohol extract with calcium (Melagenina Plus[®]) for the treatment of vitiligo, since this disease is characterized by melanocyte loss and consequently of melanine pigment.

A retrospective study was carried out with 300 cuban vitiligo patients which were chosen because of their correct application on their depigmented areas of the human placental alcohol extract with calcium. Patients selection was made among those involved in the treatment with Melagenina Plus from the Clinical Service of the Placental Histotherapy Center since 1998 to 2003.

At the end of the study, 231 patients showed total or marked repigmentation, 28 moderate repigmentation, 24 no repigmentation and 17 new lesions. Results demonstrate that placental alcohol extracts with calcium added can be very effective and innocuous for the vitiligo treatment.

Key words: treatment, vitiligo, placenta.

El Vitíligo es una enfermedad en la cual se pierde progresivamente el color de la piel, afecta entre 0,1-4% de la población mundial y se caracteriza por la aparición de manchas blancas en diversas partes del cuerpo, que pueden permanecer estacionarias durante años o extenderse rápidamente por el mismo hasta despigmentarlo totalmente[1-3].

En su etiología se discute la influencia de factores neurogénicos, auto-inmunes o auto-citotóxicos que destruyen selectivamente a los Melanocitos[4-6].

Para su tratamiento se han utilizado psoralenos, radiaciones ultravioleta tipo A sola o acompañada de psoralenos (PUVA)[7-9], Khellin[10], corticoides[11-13], inmunomoduladores[14] y un extracto de placenta humana denominado Melagenina[15,16-18] entre otros.

Miyares et al.[19] en Cuba, demostraron que extractos alcohólicos de placenta humana al 50% poseen una acción terapéutica positiva en el tratamiento del vitíligo por contener una alfa lipoproteína de bajo peso molecular que estimula la reproducción de los melanocitos y la síntesis melánica.

Miyares et al.[20] confirmaron que la adición de calcio a los extractos alcohólicos de placenta humana potencializan su efecto melanogénico ya que según Wade et al.[21] los iones calcio sensibilizan los receptores farmacológicos de la pigmentación presentes en la membrana de los melanocitos.

Este nuevo producto, que se denominó Melagenina Plus, también fue registrado y patentado distribuyéndose a los pacientes por prescripción facultativa en las farmacias de la isla así como en la de nuestro centro.

El objetivo del presente trabajo es exponer los resultados de repigmentación obtenidos en 300 pacientes cubanos enfermos de Vitíligo atendidos en el Servicio Clínico Nacional del Centro de Histoterapia Placentaria de Ciudad de La Habana-Cuba utilizando exclusivamente como tratamiento Melagenina Plus, así como analizar estadísticamente como influyen factores tales como la edad, la raza, el sexo, tiempo de evolución de la enfermedad, etc, en la respuesta al tratamiento.

Material y método

Se seleccionaron 300 pacientes de vitíligo cubanos atendidos por primera vez en el Servicio Clínico Nacional del Centro de Histoterapia Placentaria de La Habana-Cuba los cuales fueron incorporándose al tratamiento durante los años 1998 hasta el 2003 y que resultaron seleccionados por respetar las siguientes condiciones:

- Cumplir disciplinariamente con el método de aplicación del producto al menos durante un año consecutivo.

- Aceptar voluntariamente y por escrito su participación en el tratamiento.
- Permitir realizarles biopsias de las lesiones para confirmar el efecto, así como fotografiar las zonas del cuerpo afectadas antes y después del tratamiento.
- Residir cerca del Centro facilitándole esto su asistencia periódica al mismo para cumplimentar su programa de reconsulta, o que el personal médico del Centro pudiera visitarlos en su propia casa si faltaban a algunas de las reconsultas programadas para así confirmar que cumplieran con el tiempo de tratamiento.
- No haber utilizado ningún tratamiento para el vitíligo 3 meses antes de comenzar con el nuevo fármaco, ni durante el uso del mismo.
- No padecer otra enfermedad excepto el vitíligo.

Todos los pacientes contaron con una historia clínica en la cual se hicieron constar los siguientes datos: edad, sexo, raza, tiempo de evolución de la enfermedad, porcentaje de área corporal despigmentada, tiempo de tratamiento y antecedentes familiares de vitíligo.

La Melagenina Plus utilizada en el tratamiento fue elaborada por la Planta del Centro de Histoterapia Placentaria de la Habana. Cuba, en la misma se utilizaron placas humanas colectadas en 33 servicios materno-infantil del país.

Las placas son colectadas en condiciones de esterilidad en los salones de parto colocándolas en el interior de bolsas plásticas las cuales se almacenan a temperatura de -18 ± 2 °C. Posteriormente las placas son trasladadas en camiones refrigerados hacia la planta del Centro de Histoterapia Placentaria de la Habana-Cuba, donde se despista la presencia de agentes infecciosos tales como el VIH, Hepatitis B y C, Citomegalovirus y Sífilis siguiendo los procedimientos establecidos por el Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos, los cuales están regulados por el Ministerio de Salud Pública de Cuba.

El método de tratamiento fue el siguiente: el producto se aplicó de forma tópica con los dedos frotándolo ligeramente sobre las áreas de piel despigmentadas, cada 24 horas exactas. Se les indicó además no usar ninguna protección solar del tipo química sino artículos como: sombrero, espejuelos y sombrilla, durante el tratamiento.

La dosis a utilizar se determinó en relación con el porcentaje de despigmentación corporal oscilando de un frasco cada seis meses hasta un frasco por semana.

Para valorar el porcentaje de superficie corporal despigmentada se utilizó un método basado en la regla de los 9.

Tabla 1. Resultados generales sobre los pacientes.

Total de pacientes	n = 300
Edad	
Menores de 15 años	154
Mayores de 15 años	146
Sexo	
Femenino	186
Masculino	114
Raza	
Blanca	236
Mestiza	37
Negra	27
Tiempo de evolución de la enfermedad	
Hasta un año	170
Más de un año	130
Área corporal despigmentada	
Hasta un 40%	285
Más del 40%	15
Tiempo de tratamiento	
Hasta un año	168
Más de un año	132
Antecedentes familiares de Vitíligo	
Si	63
No	237

Todos los pacientes fueron citados a consulta cada seis meses con la finalidad de valorar los efectos del tratamiento, sus posibles reacciones adversas y reponerles las cantidades del medicamento necesarias para los siguientes seis meses.

Las respuestas obtenidas se valoraron de acuerdo con el siguiente criterio:

Repigmentación completa: Eliminación de todas las áreas despigmentadas.

Repigmentación notable: Repigmentación del 75-99% del cuerpo.

Repigmentación parcial: Repigmentación inferior al 75% del cuerpo.

Igual: Sin efecto.

Nuevas lesiones: Incremento del número o amplitud de las lesiones.

Para valorar la significación de la asociación entre variables tales como: edad, sexo, raza, tiempo de evolución de la enfermedad, porcentaje de área corporal despigmentada, tiempo de tratamiento, antecedentes familiares de vitíligo y la respuesta al tratamiento, se utilizó la prueba χ^2 de independencia.

En el caso de la variable área corporal despigmentada se utilizó la prueba T para muestras relacionadas, al ser esta variable cuantitativa y ser medida en dos ocasiones (antes y después del tratamiento).

Tabla 2. Distribución de pacientes según respuesta al tratamiento.

Respuesta al tratamiento	Cantidad de pacientes	%
Repigmentación completa	64	21,3
Repigmentación notable	167	55,7
Repigmentación parcial	28	9,3
Igual	24	8,0
Nuevas lesiones	17	5,7
Total	300	100,0

Como se observa en la Tabla 2, 31 pacientes mostraron repigmentación completa o notable, 28 repigmentación parcial, 24 ninguna repigmentación y 17 nuevas lesiones.

Para el procesamiento de los datos se utilizó el paquete estadístico SPSS versión 11.5.

Resultados

Los datos generales de los pacientes seleccionados según condiciones antes mencionadas se refieren en la Tabla 1.

Al concluir el estudio los casos que participaron en la investigación se obtuvieron los siguientes resultados.

En la Tabla 2 se muestran los resultados de repigmentación alcanzados.

Las Tablas 3, 4 y 5 nos permiten observar las respuestas obtenidas con el tratamiento de Melagenina Plus en relación con factores tales como: edad del paciente, tiempo de evolución de la enfermedad y tiempo de tratamiento con el producto.

Las Tablas 6 y 7 nos reflejan los resultados de la prueba T aplicada a los valores de despigmentación antes y después del tratamiento.

No se observaron efectos adversos ni locales ni sistémicos en ninguno de los pacientes sometidos al tratamiento.

Tabla 3. Distribución de pacientes según edad y respuesta al tratamiento.

Respuesta al tratamiento	Edad	
	Menores de 15 años	Mayores de 15 años
Repigmentación completa	42	27,3
Repigmentación notable	95	61,7
Repigmentación parcial	8	5,2
Igual	4	2,6
Nuevas lesiones	5	3,2
Total	154	100,0
	Cantidad de pacientes	%

χ^2 ($p = 0,00$).

Se obtuvo una diferencia altamente significativa entre los pacientes menores de 15 años y los mayores de 15 a favor de los menores.

Tabla 4. Distribución de pacientes según tiempo de evolución de la enfermedad y respuesta al tratamiento.

Respuesta al tratamiento	Tiempo de evolución			
	Hasta un año		Más de un año	
	Cantidad de pacientes	%	Cantidad de pacientes	%
Repigmentación completa	47	27,7	17	13,1
Repigmentación notable	100	58,8	67	51,5
Repigmentación parcial	7	4,1	21	16,2
Igual	8	4,7	16	12,3
Nuevas lesiones	8	4,7	9	6,9
Total	170	100,0	130	100,0

 χ^2 (p = 0,01).

Se obtuvo una diferencia altamente significativa a favor de los pacientes con menos de un año de evolución de la enfermedad.

Tabla 5. Distribución de pacientes según tiempo de tratamiento y respuesta al tratamiento.

Respuesta al tratamiento	Tiempo de evolución			
	Hasta un año		Más de un año	
	Cantidad de pacientes	%	Cantidad de pacientes	%
Repigmentación completa	32	19,1	32	24,2
Repigmentación notable	92	54,8	75	56,8
Repigmentación parcial	15	8,9	13	9,9
Igual	16	9,5	8	6,1
Nuevas lesiones	13	7,7	4	3,0
Total	168	100,0	132	100,0

 χ^2 (p = 0,04).

Se obtuvo una diferencia significativa a favor de los que permanecieron mayor tiempo en tratamiento.

En las fotos que acompañan al trabajo se muestran los efectos repigmentantes completo, notable y parcial producidos por el tratamiento (Figuras 1-3).

Tabla 6. Estadísticos para muestras relacionadas.

	Media	N	Desviación típica	Error típico de la media
Par 1	Área corporal afectada antes del tratamiento	10,8422	300	14,95205
	Área corporal afectada después del tratamiento	9,2203	300	13,45433

Los estudios histológicos demostraron la reaparición de los melanocitos en las zonas inicialmente acrómicas.

Comentarios

El empleo exitoso en el tratamiento del Vitíligo de un extracto alcohólico de placenta humana al 50% (Melagenina) fue reportado por primera vez en Cuba por Miyares et al. en 1976[22, 23], el método resultaba engorroso porque el producto debía aplicarse 3 veces al día cada 8 horas y además exponerse en una ocasión diaria a la radiación solar o infrarroja durante 15 minutos, ya que ambas radiaciones incrementaban la acción melanogénica del principio activo.

Investigaciones posteriores realizadas por Miyares et al.[20] lograron disminuir a una sola vez al día la aplicación del nuevo fármaco evitando además la exposición a las radiaciones. Una vez concluidos los estudios preclínicos y clínicos el producto fue registrado y patentado por el Ministerio de Salud Pública de Cuba recibiendo el nombre de Melagenina Plus, el cual no es más que la propia Melagenina con adición de Calcio (1 mg/ml).

La evaluación de la efectividad terapéutica de la Melagenina Plus en este estudio fue de 86%, tomándose en consideración tanto los pacientes repigmentados completamente como los que obtuvieron repigmentación notable o parcial (Tabla 2) (Figuras 1-3).

Tabla 7. Resultados de la Prueba T para muestras relacionadas

	Diferencias relacionadas						Sig. (bilateral)	
	Media	Desviación típica	Error típico de la media	95% Intervalo de confianza para la diferencia		t	gl	
				Inferior	Superior			
Par 1	Área corporal afectada antes del tratamiento	1,6219	6,10496	0,35247	0,9283	2,3155	299	0,000
	Área corporal afectada después del tratamiento							

Estos resultados nos demuestran que hubo una diferencia significativa entre los porcentajes de despigmentación obtenidos antes y después del tratamiento.



Figura 1. Repigmentación completa de espalda después de un año de tratamiento tópico con Melagenina.



Figura 2. Repigmentación notable de rostro después de un año de tratamiento con Melagenina Plus.

Analizando los resultados obtenidos con la Melagenina Plus respecto a diversos factores, podemos decir que se puso en evidencia que los pacientes más jóvenes tienen una mejor respuesta (Tabla 3). Sucediendo lo mismo con los que tenían un menor tiempo de evolución de la enfermedad (Tabla 4).



Figura 3. Repigmentación parcial de muslo después de 18 meses de tratamiento tópico con Melagenina Plus.

El mayor tiempo de tratamiento se asoció a la obtención de una mejor respuesta al mismo (Tabla 5).

El sexo, la raza, el área corporal despigmentada y la existencia de familiares con Vitíligo no parecen influir en la respuesta al tratamiento con Melagenina Plus puesto que los estudios estadísticos realizados con estas variables no arrojaron diferencia significativa alguna.

En nuestro estudio existen evidencias suficientes para plantear asociación entre la edad, el tiempo de la evolución de la enfermedad y el tiempo de tratamiento con relación a la respuesta al tratamiento, a un 95% de confiabilidad, basándose en los resultados de la prueba χ^2 de independencia. Además, se puede concluir que el efecto del tratamiento está asociado de manera significativa con la disminución observada en el área corporal despigmentada al resultar significativa la prueba T aplicada ($p = 0,00$) (Tablas 6 y 7).

Bibliografía

- Peral E, Grimes MD. New Insights and new therapies in Vitiligo. *JAMA* 2005; 293: 730-5.
- Whitton ME, Ashcroft DM, Barrett CW, Gonzalez U. Interventions for Vitiligo. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 25: CD003263.
- Zhang XJ, Chen JJ, Liu JB. The genetic concept of Vitiligo. *J Dermatol Sci* 2005; 39: 137-46.
- Gauthier Y, Cario Andre M, Taieb A. A critical appraisal of Vitiligo etiologic theories. Is melanocyte loss a melanocytorrhagia? *Pigment Cell Res* 2003; 16: 322-32.
- Kemp E H, Waterman EA, Weltman A P. Autoimmune aspects of Vitiligo. *Autoimmunity* 2001; 34: 65-77.
- Njoo MD, Westerhof W. Vitiligo. Pathogenesis and treatment. *Am J Clin Dermatol* 2001; 2: 167-81.
- Hartmann A, Brocker EB, Becker JC. Hypopigmentary skin disorders: current treatment options and future directions. *Drugs* 2004; 64: 89-107.
- Roelandts R. Photo (Chemo) Therapy for Vitiligo. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2003; 19: 1-4.
- Kreuter A, Gambichler T, Avermaete A, Jansen T, Altmeyer P, Von Kobyletzki G. Localized Vitiligo successfully treated with creamsoralen + ultraviolet A. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2001; 15: 357-8.
- De Leeuw J, Van der Beek N, Maierhofer G, Neugebauer WD. A case study to evaluate the treatment of Vitiligo with Khellin encapsulated in L-phenylalanin stabilized phosphatidylcholine liposomes in combination with ultraviolet light therapy. *Eur J Dermatol* 2003; 13: 474-7.
- Parsad D, Pandhi R, Dogra S, Kumar B. Clinical study of repigmentation patterns with different treatment modalities and their correlation with speed and stability of repigmentation in 352 vitiliginous patches. *J Am Acad Dermatol* 2004; 50: 63-7.
- Cockayne SE, Messenger AG, Gawkrodger DJ. Vitiligo treated with topical corticosteroids: children with head and neck involvement respond well. *J Am Acad Dermatol* 2002; 46: 964-5.
- Njoo MD, Bossuyt PM, Westerhof W. Management of Vitiligo. Results of a questionnaire among dermatologists in the Netherlands. *Int J Dermatol* 1999; 38: 866-72.
- Parsad D, Saini R, Nagpal R. Calcipotriol in Vitiligo: a preliminary study. *Pediatr Dermatol* 1999; 16: 317-20.
- Miyares C, Táboas M. Estudio experimental y clínico del efecto pigmentante epidérmico del extracto placentario humano. *Rev Cub Med* 1981; 20: 7-12.
- Mal'tsev UI, Kaliuzhnaia LD, Gubko LM. Experience in introducing the method of placental therapy in Vitiligo in Ukraine. *Lik Sprava* 1995; 123-5.

17. Xu AE, Wei Xo. Topical Melagenina for repigmentation in twenty-two child patients with Vitiligo on the scalp. *Chin Med J (Engl)* 2004; 117: 199-201.
18. Miyares C. Melanogenic Human Placental Extract is shown to Repigment Vitiligo. *Dermatology News* 1991; 24: 1 y 7.
19. Miyares C, González T. Simulationg the synthesis of Melanotic pigment in the skin. *Br Uk Pat* 1984; 2: 124, 900 (*Chem Abs* 1984; 100: 215533, 1984).
20. Miyares C. Melagenina Plus. *Avances Médicos de Cuba* 2000; 7: 50-2.
21. Sherbrookc WC, Hadley ME, De L. Castrucci AM. The Melanotropic Peptides. Vol: II. United State, CRC PRESS. Inc. Boca Raton, Florida, 33431, 1988; 182-4.
22. Miyares C, Táboas M, López M. Informe preliminar sobre el empleo del extracto placentario humano en la terapéutica del Vitíligo. *Rev Cub Farm* 1976; 10: 67-72.
23. Miyares C. Melagenina único recurso eficaz contra el Vitíligo. Madrid. España. Editorial Científico Técnica. 1998; 157-83.