

Efectividad de un extracto de placenta humana con Calcio (Melagenina Plus) en el tratamiento del Vitiligo

Effectiveness of a Human Placental Extract with Calcium (Melagenina Plus) for the treatment of Vitiligo

Dr. Carlos Manuel Miyares Cao^I; MSc.Ileana Hollands Barca^{II}; Dr. Ernesto Miyares Díaz^{III}; Dr. Ernesto Miyares Díaz^{IV}; Dr. Abel Pernas González^V

FALTAN DATOS DE LOS AUTORES

RESUMEN

Introducción: Extractos alcohólicos de placenta humana han demostrado que poseen acción sobre la melanogénesis y sobre 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 Vitiligo, por ser esta una enfermedad en la que se pierden los melanocitos y por ende el pigmento melánico. **Material y Método:** Se realizó un estudio retrospectivo con 300 pacientes de vitiligo 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. **Resultados:** Al final del estudio 231 pacientes mostraron repigmentación completa o notable, 28 repigmentación parcial, 24 ninguna repigmentación y 17 nuevas lesiones. **Conclusiones:** Nuestros resultados demuestran que el extracto alcohólico de placenta con adición de calcio puede ser un eficaz e inocuo tratamiento del Vitiligo.

Palabras clave: Terapéutica, Vitiligo, Placenta.

ABSTRACT

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

Key words: treatment, vitiligo, placental.

INTRODUCCIÓN

El Vitiligo 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 depigmentarlo totalmente.^{1,2,3}

En su causa se discute la influencia de factores neurogénicos, auto-inmunes o auto-citotóxicos que destruyen selectivamente a los Melanocitos.^{4,5,6}

Para su tratamiento se han utilizado psoralenos, radiaciones ultravioleta tipo A sola o acompañada de psoralenos (PUVA),^{7,8,9} Khellin,¹⁰ corticoides,^{11,12,13} inmunomoduladores¹⁴ y un extracto de placenta humana denominado Melagenina,^{15,16,17,18} entre otros.

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

Miyares y cols.²⁰ confirmaron que la adición de calcio a los extractos alcohólicos de placenta humana potencializan su efecto melanogénico ya que según Wade y colaboradores²¹ 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 y se distribuyó 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 Vitiligo 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, el sexo, tiempo de evolución de la enfermedad, etc, en la respuesta al tratamiento.

MATERIAL Y MÉTODO

Se seleccionaron 300 pacientes de vitiligo 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 disciplinadamente 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 la 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 consultas programadas para así confirmar que cumplieran con el tiempo de tratamiento.
- No haber utilizado ningún tratamiento para el vitiligo 3 meses antes de comenzar con el nuevo fármaco, ni durante el uso del mismo.
- No padecer otra enfermedad excepto el vitiligo.

Todos los pacientes contaron con una Historia Clínica en la cual se hicieron constar los siguientes datos: edad, sexo, tiempo de evolución de la enfermedad, por ciento de área corporal despigmentada, tiempo de tratamiento y antecedentes familiares de vitiligo.

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 placentas humanas colectadas en 33 servicios materno-infantil del país.

Las placentas 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 placentas 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.

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 total: 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, tiempo de evolución de la enfermedad, por ciento de área corporal despigmentada, tiempo de tratamiento, antecedentes familiares de vitiligo y la respuesta al tratamiento, se utilizó la prueba X² 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).

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 resultaron ser los siguientes:

Total de pacientes n= 300

Edad

Menores de 15 años: 154

Mayores de 15 años: 146

Sexo

Femenino: 186

Masculino: 114

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 Vitiligo

Si: 63

No: 237

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

En la [tabla 1](#) se muestran los resultados de repigmentación alcanzados.

Tabla 1. Distribución de pacientes según respuesta al tratamiento

| Respuesta al tratamiento | Cantidad de pacientes | % |
|---------------------------------|------------------------------|----------|
| Repigmentación total | 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 |

Las [tablas 2, 3 y 4](#) 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.

Tabla 2 Distribución de pacientes según edad y respuesta al tratamiento

| Edad \ Respuesta al tratamiento | Menores de 15 años | | Mayores de 15 años | |
|---------------------------------------|-----------------------------|-------|--------------------------|-------|
| | Cantidad de pacientes | % | Cantidad de pacientes | % |
| Repigmentación total | 42 | 27,3 | 22 | 15,1 |
| Repigmentación notable | 95 | 61,7 | 72 | 49,3 |
| Repigmentación parcial | 8 | 5,2 | 20 | 13,7 |
| Igual | 4 | 2,6 | 20 | 13,7 |
| Nuevas lesiones | 5 | 3,2 | 12 | 8,2 |
| Total | 154 | 100,0 | 146 | 100,0 |

χ^2 (p= 0.00)

Tabla 3. Distribución de pacientes según tiempo de evolución de la enfermedad y respuesta al tratamiento

| Tiempo de evolución Respuesta al tratamiento | Hasta un año | | Más de un año | |
|---|-----------------------|-------|-----------------------|-------|
| | Cantidad de pacientes | % | Cantidad de pacientes | % |
| Repigmentación total | 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 |

X^2 (p=0.01)

Se obtuvo una diferencia altamente significativa entre los pacientes menores de 15 años y los mayores de 15 a favor de los menores ([tabla 2](#)).

Se obtuvo una diferencia altamente significativa a favor de los pacientes con menos de un año de evolución de la enfermedad ([tabla 3](#)).

Se obtuvo una diferencia significativa a favor de los que permanecieron mayor tiempo en tratamiento ([tabla 4](#)).

Tabla 4. Distribución de pacientes según tiempo de tratamiento y su respuesta

| Tiempo de tratamiento Respuesta | Hasta un año | | Más de un año | |
|---|-----------------------------|-------|-----------------------------|-------|
| | Cantidad de pacientes | % | Cantidad de pacientes | % |
| Repigmentación total | 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)

Las [tablas 5](#) y [6](#) nos reflejan los resultados de la prueba T aplicada a los valores de despigmentación antes y después del tratamiento.

Tabla 5. 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 | 0,86326 |
| | Área corporal afectada después del tratamiento | 9,2203 | 300 | 13,45433 | 0,77679 |

Tabla 6. Resultados de la Prueba T para muestras relacionadas

| | Diferencias relacionadas | | | | | t | gl | Sig. (bilateral) |
|--|--------------------------|--------------------|--------------------------|---|----------|-------|-----|---------------------|
| | Media | Desviación típica. | Error típico de la media | 95% Intervalo de confianza para la diferencia | | | | |
| | | | | Inferior | Superior | | | |
| Par 1 Área corporal afectada antes del tratamiento - Área corporal afectada después del tratamiento | 1,6219 | 6,10496 | 0,35247 | 0,9283 | 2,3155 | 4,602 | 299 | 0,000 |

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

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

En las fotos que acompañan al trabajo se muestran los efectos repigmentantes total, notable y parcial producidos por el tratamiento Figuras (1-9).

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

DISCUSIÓN

El empleo exitoso en el tratamiento del Vitiligo de un extracto alcohólico de placenta humana al 50% (Melagenina) fue reportado por primera vez en Cuba por Miyares y colaboradores. 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 incrementan la acción melanogénica del principio activo.

Investigaciones posteriores realizadas por Miyares y colaboradores²⁰ 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

totalmente como los que obtuvieron repigmentación notable o parcial ([tabla 1](#)).
Figuras (1-9).



Figura 1. Repigmentación total después de 1 año de tratamiento.



Figura 2. Repigmentación total después de 2 años de tratamiento.



Figura 3. Repigmentación total después de 9 meses de tratamiento.



Figura 4. Repigmentación notable después de 1 año de tratamiento.



Figura 5. Repigmentación notable después de 2 años de tratamiento.

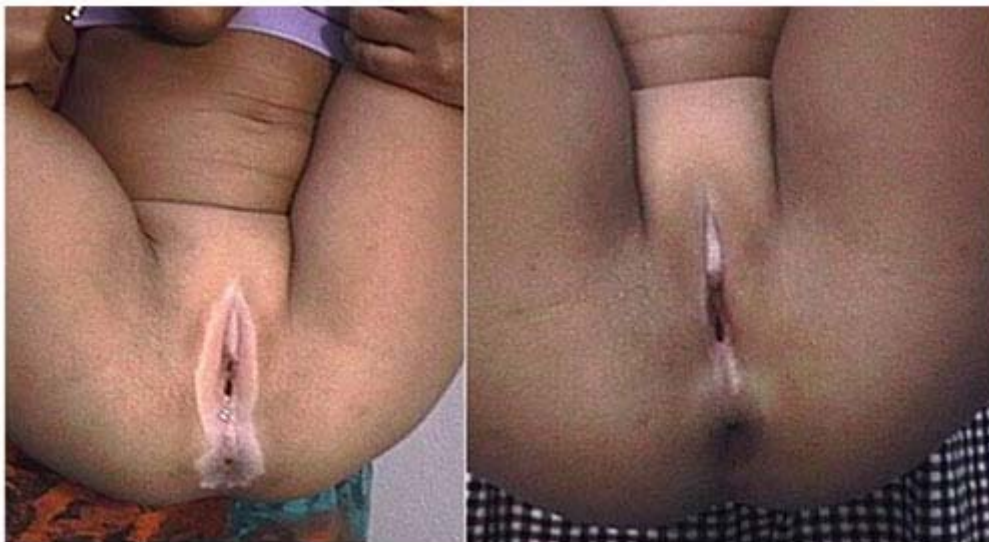


Figura 6. Repigmentación notable después de 9 meses de tratamiento.



Figura 7. Repigmentación parcial después de 9 meses de tratamiento.



Figura 8. Repigmentación parcial después de 1 año de tratamiento.



Figura 9. Repigmentación parcial después de 1 año de tratamiento.

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 2](#)). Sucediendo lo mismo con los que tenían un menor tiempo de evolución de la enfermedad ([tabla 3](#)).

El mayor tiempo de tratamiento se asoció a la obtención de una mejor respuesta al mismo ([tabla 4](#)).

El sexo, el área corporal despigmentada y la existencia de familiares con Vitiligo 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, basándonos en los resultados de la prueba X² 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 [5](#) y [6](#)).

CONCLUSIONES

El extracto alcohólico de placenta con adición de calcio puede ser un eficaz e inocuo tratamiento del Vitiligo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Peral E, Grimes MD. "New Insights and new therapies in Vitiligo". JAMA. 2005; 293:730- 735.
2. Whitton ME, Ashcroft DM, Barrett CW, Gonzalez U. "Interventions for Vitiligo". Cochrane Database Syst. Rev. 2006 Jan 25;(1):CD003263.
3. Zhang XJ, Chen JJ, Liu JB. "The genetic concept of Vitiligo". J Dermatol Sci. 2005 Sep; 39(3): 137-46.
4. Gauthier Y, Cario Andre M, Taieb A. "A critical appraisal of Vitiligo etiologic theories. Is melanocyte loss a melanocytorrhagy?" Pigment Cell Res. 2003 Aug; 16 (4): 322-32
5. Kemp E H, Waterman E A, Weltman A P. "Autoimmune aspects of Vitiligo" Autoimmunity 2001; 34 (1): 65-77
6. Njoo MD, Westerhoj. W. "Vitiligo. Pathogenesis and treatment" Am. J Clin. Dermatol. 2001; 2 (3): 167-81
7. Hartmann A, Brocker EB, Becker J.C. "Hypopigmentary skin disorders: current treatment options and future directions" Drugs 2004; 64 (1): 89-107.
8. Roelandts R. "Photo (Chemo) Therapy for Vitiligo" Photodermatol Photoimmunol Photomed 2003 Feb; 19 (1): 1-4
9. Kreuter A, Gambichler T, Avermaete A, Jansen T, Altmeyer P, Von Kobyletzi G. "Localized Vitiligo successfully treated with cream-psoralen+ultraviolet A" J Eur Acad. Dermatol Venereol 2001 Jul; 15 (4): 357-8
10. 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 Sept-Oct; 13 (5): 474-7
11. 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 Jan; 50 (1): 63-7
12. Cockayne S E, Messenger A G, Gawkrödger D.J. "Vitiligo treated with topical corticosteroides: children with head and neck involvement respond well" J. Am. Acad. Dermatol. 2002 Jun; 46(6): 964-5.
13. Njoo MD, Bossuyt PM, Westerhof W. "Management of Vitiligo. Results of a questionnaire among dermatologists in the Netherlands" Int. J. Dermatol. 1999 Nov; 38 (11): 866-72
14. Parsad D, Saini R, Nagpal R. "Calcipotriol in Vitiligo: a preliminary study" Pediatr Dermatol 1999 Jul-Aug; 16(4): 317-20
15. Miyares C, Táboas M. "Estudio experimental y clínico del efecto pigmentante epidérmico del extracto placentario humano" Rev.Cub. Med 1981; 20 (6): 7-12
16. Mal 'tsev UI, Kaliuzhnaia LD, Gubko L.M. "Experience in introducing the method of placental therapy in Vitiligo in Ukraine" Lik Sprara 1995 jul-Aug; (7-8): 123-5
17. Xu A E, Wei Xo "Topical Melagenina for repigmentation in twenty-two child patients with Vitiligo on the scalp" Chin med. J. (Engl). 200Feb; 117 (2): 199-201.
18. Miyares, C. "Melanogenic Human Placental Extract is shown to Repigment Vitiligo". Dermatology News. Vol.24 No.1,1991. 1 and 7.
19. Miyares, C. and González, T. "Simulationg the synthesis of Melanotic pigment in the skin". Br Uk Pat 2, 124, 900, 21 Feb. 1984. (Chem Abs. 100 (26): 215533, 1984).
20. Miyares, C. "Melagenina Plus" Avances Médicos de Cuba 2000; 7 (23): 50-52

21. Wade C. Sherbrook, Mac E. Hadley, and Ana Maria de L. Castrucci. 12. The Melanotropic Peptides. Vol: II. United State, CRC PRESS. Inc. Boca Raton, Florida, 33431, 1988 : 182-184.
22. Miyares, C; M. Táboas y M. López: "Informe preliminar sobre el empleo del extracto placentario humano en la terapéutica del Vitiligo". Rev. Cub. Farm 1976 10(1): 67-72.
23. Miyares, C. XIV Melagenina único recurso eficaz contra el Vitiligo. Madrid. España. Editorial Científico Técnica. 1998:157-183.

Aprobado: 1 de junio de 2009

Dr. Carlos Manuel Miyares Cao. Centro de Histoterapia Placentaria. Calle 18 No. 4302 e/ 43 y 47 Miramar, Playa. La Habana, Cuba. Teléfono: (537) 204 2524, (537) 204 7451/52 . Fax: (537) 204 1757