

ESTUDIO DOBLE CIEGO (*) COMPARATIVO ENTRE MELAGENINA Y PLACEBO EN EL TRATAMIENTO DEL VITILIGO

Dr. A. J. Rondón Lugo**

Dr. Eduardo Weiss***

Dr. Ricardo Pérez A.***

Dr. M. E. Diprisco Fuenmayor***

Dra. Julie Rothe***

Lic. Luis Briceño****

Lic. Ana Gross*****

Dr. Félix Tapia*****

Dr. W. Mosca****

Dra. Y. Hevia****

Lic. M. E. Gallinoto*****

Dr. Jacinto Convit*****

- * Estudio realizado en el Instituto de Biomedicina - Director Dr. Jacinto Convit.
- ** Jefe Sección Clínica Instituto Biomedicina
- *** Adjuntos Instituto Biomedicina.
- **** Laboratorio de Fisiopatología, Instituto de Biomedicina UCV.
- ***** Laboratorio Biología Molecular - Instituto de Biomedicina.
- ***** Laboratorio de Leprológica - Instituto de Biomedicina.
- ***** Director Instituto de Biomedicina - Caracas.

RESUMEN

Se realizó un estudio a doble ciego comparativo y aleatorio para evaluar la efectividad terapéutica del extracto placentario humano EP-50 Melagenina^R, en el tratamiento del vitiligo. El estudio incluyó a 24 pacientes de ambos sexos, de diferentes grupos etarios y cuadros clínicos variables de acuerdo con la extensión de las lesiones y tiempo de evolución de la enfermedad. La duración del estudio fue de 6 meses.

A todos los pacientes se les practicó, además de la evaluación clínica, un estudio de las subpoblaciones linfocitarias en sangre periférica y una evaluación de la respuesta linfoproliferativa frente a la fitohemaglutinina (PHA) y Concanalina A, al iniciar y finalizar el estudio. La evaluación clínica e inmunológica no arrojó diferencias significativas entre el grupo que recibió Melagenina^R y el grupo que recibió placebo.

De los 24 pacientes evaluados, se encontró una mejoría leve en 9 pacientes del grupo tratado con Melagenina (75^o/o) y en 6 pacientes del grupo placebo (50^o/o). Estas diferencias no fueron estadísticamente significativas.

SUMMARY

A double-blind and randomized study was carried out to evaluate the effectivity as a therapeutic agent for vitiligo of human placental extract Melagenina^R. The study included 24 patients from both sexes and variable age groups. The clinical patterns were also variable, regarding involved body surface and time of illness. The present study has carried out for six months.

All patients were also studied from an immunological point of view by analyzing the distinct lymphocyte subgroups present in peripheral blood and by evaluating the lymphoproliferative response against phytohaemagglutinin and Concanavalin A, before and after treatment. Both clinical and significant differences between patients receiving Melagenina^R or a placebo.

Out of the 24 patients studied, only 9 from the Melagenina^R group (75^o/o) and 6 from the placebo group (50^o/o) showed a moderate improvement. These differences were not statistically significant.

PALABRAS CLAVES: Melagenina - Vitiligo

INTRODUCCION

El vitiligo es una enfermedad cuya etiopatogenia aún no ha sido completamente dilucidada y para la cual no existe un tratamiento específico. Debido a los problemas

estéticos que produce se han empleado varias drogas con resultados diversos, unos satisfactorios, otros de moderada eficiencia: Meladina^R tópica y por vía oral, esteroides tópicos, Psoralenos tópicos y orales y PUVA, tatuajes,

bergamota, etc.(1)

Recientemente se ha incorporado al armamentarium terapéutico del vitiligo una nueva droga, producida en Cuba, denominada Melagenina^R, que es obtenida de la placenta humana y es ofrecida como un potente agente repigmentante, muy útil en el tratamiento del vitiligo.(2)

Con el fin de confirmar la utilidad de la Melagenina^R se realizó un estudio a doble ciego, usando el fármaco y un placebo, en un grupo de 24 pacientes con vitiligo.

MATERIALES Y METODOS

Para el estudio, se utilizó un grupo de 33 pacientes que no había recibido tratamiento tópico u oral por lo menos durante 2 meses antes de iniciar el estudio. Los pacientes provenían de la consulta externa del Instituto de Biomedicina de diferentes edades y sexos, con extensión de las lesiones de piel y tiempo de evolución de la enfermedad variables. Un grupo de pacientes recibió Melagenina^R en su forma original, la cual fue suministrada por los Laboratorios Medicuba en Venezuela, mientras que el otro grupo recibió placebo, el cual fue preparado con alcohol y clara de huevo, imitando el aspecto y olor de la preparación en estudio. La asignación de los pacientes a cada grupo se efectuó aleatoriamente.

Los pacientes se aplicaron el medicamento siguiendo las instrucciones del fabricante(2), es decir, 3 aplicaciones diarias, 2 de 5 minutos con fricción intensa y otra de 15 minutos bajo un bombillo de luz infrarroja (General Electric), de 115 V y 250 W, a una distancia de 50 cms.; dicho esquema se repitió diariamente, de manera ambulatoria y durante un período de 6 meses.

A todos los pacientes se les practicó una historia clínica completa con un dermatograma donde se especificaba la extensión y localización de sus lesiones. La repigmentación fue evaluada de forma cualitativa y cuantitativa (Cuadro 1). Se tomaron fotos clínicas al ingresar al protocolo, a los 3 meses y al finalizar el estudio. También se tomaron fotos cuando se observó algún cambio importante entre estos períodos. Se realizaron biopsias de piel de una zona acrómica representativa, así como de piel aparentemente sana, antes de iniciar el tratamiento y al finalizar el estudio; estas biopsias fueron procesadas para estudio de las subpoblaciones linfocitarias T CD4 y CD8, mediante técnicas inmunocitoquímicas y anticuerpos monoclonales.

A todos los pacientes se les practicó rutina de laboratorio, T3, T4, anticuerpos antitiroides, anticuerpos antinucleares, así como determinación de la respuesta linfoproliferativa en sangre periférica frente a la fitohemaglutinina y Conavalina A, con indometacina. Se caracterizaron las subpoblaciones de linfocitos T cooperadores (CD4) y T supresores citotóxicos (CD8) en sangre periférica mediante el uso de la técnica de la Avidina-Biotina-Inmunoperoxidasa.(3) Todos estos exámenes se realizaron al iniciar y al finalizar el estudio.

RESULTADOS

De los 33 pacientes que iniciaron el estudio, sólo 24 pa-

cientes finalizaron el mismo. Las edades se distribuyeron entre los 13 y los 58 años (\bar{X} = 30.85 años). Veinte pacientes fueron del sexo femenino (60,6%) y 13 del sexo masculino (39,4%).

El tiempo de enfermedad de los pacientes variaba entre 6 meses y 30 años (\bar{X} = 9 años). Los pacientes habían recibido diversos tratamientos previos (Cuadro 2). Siete pacientes referían antecedentes de pigmentación espontánea, 5 tenían antecedentes familiares con vitiligo y se encontraron 5 pacientes con historia de enfermedad tiroidea (Cuadro 3).

De los 33 pacientes estudiados la mayoría presentaba un vitiligo con distribución generalizada vulgar (Cuadro 4). De los 24 pacientes que concluyeron los 6 meses de estudio 12 recibieron Melagenina^R, presentando una mejoría leve, 9 de los mismos (75%) ; de los pacientes que recibieron placebo, presentaron mejoría leve 6 (50%) (Cuadro 5). Estos resultados se desglosan en el cuadro No. 6.

Al comparar estadísticamente los resultados obtenidos del grupo tratado con Melagenina^R con los del grupo tratado con placebo (75 y 50% respectivamente) no se encontró diferencia significativa entre estos dos grupos.

Los efectos secundarios no fueron importantes en ningún grupo y no ameritaron la suspensión del tratamiento.

CUADRO 1

Nomenclatura utilizada para la evaluación cuantitativa y cualitativa de la repigmentación en los pacientes con vitiligo

CUALITATIVO	F = FOLICULAR
	T = TONAL
	P = PERIFERICA
CUANTITATIVO	1 = 0-25%
	2 = 26-50%
	3 = 51-75%
	4 = 76-100%

CUADRO 2

Ubicación de los pacientes con vitiligo en relación con los tratamientos previos al análisis doble-cego con Melagenina

PUVA	19
MELADININA	14
MELAGENINA	3
ESTEROIDES TOPICOS	5
EST. INTRALESIONAL	3
AC. TRICLOROACETICO	6
BERGAMOTA	4

La caracterización de las subpoblaciones linfocitarias (relación CD4-CD8) antes y después del tratamiento arrojó los siguientes resultados: grupo tratado con Melageni-

na^R: 1,55 ± 0,66 a 1,15 ± 0,44; grupo tratado con placebo 1,61 ± 0,56 a 1,01 ± 0,70. Estos valores no definieron estadísticamente entre sí. La respuesta linfoproliferativa frente a la fitohemaglutinina (5^o/o, 12,5 µg/pozo) y a Concanavalina A (2.5, 5 y 10 µg/pozo) no arrojó diferencias significativas en los 2 grupos de pacientes estudiados.

DISCUSION

Hasta el presente no existe terapia alguna que sea 100^o/o efectiva en la cura del vitiligo.

Quizás la forma de repigmentación más efectiva es la fotoquimioterapia, la cual consiste en el uso de psoralenos orales (8 metoxipsoraleno o trimetilpsoraleno) en combi-

CUADRO 3

Antecedentes clínicos de los pacientes con vitiligo analizados

PIGMENTACION ESPONTANEA	7
ANTECEDENTES FAMILIARES DE VITILIGO	5
AFEC. TIROIDEAS	5
ENF. HEPATICAS	3
PSORIASIS	1
DIABETES	1
HIPERTENSION ARTERIAL	1
ASMA	1

CUADRO 4

Distribución de los pacientes con vitiligo de acuerdo con las características clínicas de las lesiones

TOTAL	33
LOCALIZADO	
" FOCAL SIMETRICO	5
" FOCAL ASIMETRICO	6
" FOCAL SEGMENTADO	1
GENERALIZADO	
" ACROFACIAL	6
" VULGARIS	12
" UNIVERSAL	3

CUADRO 5

Distribución de los pacientes con vitiligo en relación con su mejoría clínica seis meses después de comenzado el estudio

	PACIENTES	MEJORADOS	%
MELAGENINA	12	9	75
PLACEBO	12	6	50

CUADRO 6

Repigmentación según la localización de las lesiones

Localización	Número	Evaluación										
		Retirado	O	T1	T2	T3	P1	P2	P3	F1	F2	F3
Localizado												
Focal simétrico												
Melagenina	1	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-
Placebo	5	1	-	-	2	-	1	-	-	1	-	-
Focal asimétrico												
Melagenina	3	-	1	1	-	1	-	-	-	-	-	-
Placebo	4	1	2	1	-	-	-	-	-	-	-	-
Segmentario												
Melagenina	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Placebo	1	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Generalizado												
Acrofacial												
Melagenina	4	-	1	2	-	-	-	-	-	1	-	-
Placebo	3	1	1	1	-	-	-	-	-	-	-	-
Vulgaris												
Melagenina	6	2	1	-	-	-	1	-	-	2	-	-
Placebo	8	1	2	2	-	-	-	-	1	2	-	-
Universal												
Melagenina	1	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Placebo	1	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

nación con luz solar o radiación ultravioleta del espectro A(UVA) la pigmentación lograda puede permanecer por años.(4)

Otra alternativa a menudo utilizada en pacientes caucásicos con vitiligo en más del 40% de su superficie corporal, es la depigmentación utilizando monobenzil eter de hidroquinona.(5)

En 1976, Miyares Cao, utiliza el extracto placentario KL-50 en 50 pacientes con vitiligo reportando recuperación parcial o total de la pigmentación normal de la piel, en un tiempo promedio de 90-120 días. Estos investigadores observaron efectos positivos desde los primeros 15 días de tratamiento lo que no sucedió en nuestro trabajo.

El presente estudio a doble-cego para evaluar la eficacia del EP-50 en pacientes con vitiligo en un lapso de 180 días no demostró diferencia significativa entre los pacientes a los que se les aplicó la droga y aquéllos que recibieron un placebo.

La mejoría observada en ambos grupos fue leve, y no estadísticamente significativa, llama la atención que el placebo produjo mejoría (leve) que podría deberse a la composición de la clara del huevo o incluso al efecto de

los rayos infrarrojos, estudios posteriores serian necesarios para aclarar tal cuestión.

Ambos grupos no presentaron efectos secundarios de importancia lo que si se observa con otros medicamentos o procedimientos repigmentantes.

BIBLIOGRAFIA

1. Fitzpatrick, T.: Dermatology in general Medicine 582-590. Second Edition McGraw Hill Book Company. 1979.
2. Miyares Cao C.: Informe Preliminar sobre el empleo de extracto placentario Humano en la terapéutica del Vitiligo. Der. Ven. 24, 99-101. 1986.
3. Hsu S.M., Raine L. and Fanger H.: Use of Avidin-Biotin peroxidase complex (A.B.C.) in immunoperoxidase techniques. Y. Histochem. Cytochem 29, 577-580. 1981.
4. Kenney, J.A.: Vitiligo treated by psorelens: a long term study of the permanency of repigmentation. Arch. Dermatol. 103: 145-480. 1971.
5. Mosher, D.B.: Monobenzyl ether of Hidroquinone: a retrospective study of 18 severely affected vitiligo patients BR. J. Dermatol. 97: 669-679. 1977.

REVISION DE REVISTAS

Van Joost, T. et al: short term use of cyclosporin A in severe psoriasis. B. J. Dermatol., 114: 615-620, 1986.

Se estudió la efectividad de la ciclosporina A a bajas dosis (dosis media de 5mg/k/d) por períodos cortos de tiempo, en 5 pacientes con psoriasis severa que no respondía a otros tratamientos, observándose una remisión completa en 3 pacientes, y una mejoría acentuada en los otros 2 pacientes, en un período de 4 semanas. No se observaron efectos colaterales, excepto en 1 paciente que presentó alteración leve de la función renal. El uso de la ciclosporina A en psoriasis se basa en el hecho de que el infiltrado celular de las lesiones activas contiene alrededor de 30% de células T activadas y la ciclosporina puede interferir con la función de los linfocitos T.

Dr. Weiss, Eduardo

Gilhar, A.: Krueger, G.: hair growth in scalp grafts from patients with alopecia areata and alopecia universalis grafted onto nude mice. Arch. Dermatol. 123: 44-50, 1987.

La patogénesis de la alopecia areata es desconocida, encontrándose una asociación con enfermedades autoinmunes; para tratar de responder a la pregunta de si el defecto está en la piel o en los componentes humorales y celulares que la nutren se diseñó un experimento utilizando biopsias de pacientes con Alopecia Areata y Alopecia Universal, que fueron injertadas

a ratones congénitamente desnudos, administrándosele a la mitad de los ratones (7) ciclosporina oral, utilizando como control injertos obtenidos de individuos normales, encontrándose crecimiento del pelo en todos los grupos, con una tasa de crecimiento mayor en el grupo tratado con ciclosporina, concluyéndose que los factores causales de Alopecia areata están mediados humoralmente. El mecanismo por medio del cual la ciclosporina estimula el crecimiento del pelo es desconocido.

Dra. Miquilarena, M.E.

Goransson, A.: comparison of dithranol and butantrone in short contact therapy of psoriasis. Acta Derm. Venereol. (Stockh), 67: 149-153, 1987.

Debido a los efectos colaterales que ocurren con la administración tópica del ditranol en la psoriasis aun durante la terapia a contacto corto, se han tratado de sintetizar compuestos derivados del ditranol que produzcan menos irritación y pigmentación con las mismas propiedades antipsoriáticas. La butantrona, compuesto derivado del ditranol, es comparado en este estudio con este último, a iguales concentraciones, en 30 pacientes con psoriasis en placas, guttata y combinada, encontrando igual actividad antipsoriática en ambos productos, con menos irritación e hiperpigmentación cutánea en las áreas tratadas con butantrona.

Dr. Ricardo Sayegh