



Universidad
de Alcalá



S E C
SOCIEDAD ESPAÑOLA
DE CONTRACEPCIÓN

MELASMA Y ANTICONCEPCIÓN HORMONAL

MÁSTER EN ANTICONCEPCIÓN Y SALUD SEXUAL Y REPRODUCTIVA

2015

AUTOR: Dra. GRISEIDA J. BRICEÑO BELLO.

TUTOR: Dra. MARÍA JESÚS CANCELO HIDALGO.

Introducción

Los anticonceptivos hormonales son los fármacos más utilizados en la actualidad para el control de la natalidad, contienen derivados sintéticos de las hormonas sexuales femeninas naturales. En su mayoría están compuestos por etinilestradiol análogo del estrógeno y uno de los diferentes progestágenos sintéticos, sobre todo los derivados de 17α -hidroxiprogesterona y 19-nortestosterona. (1).

Estos preparados proporcionan una elevada eficacia contraceptiva, si se asocian a un correcto empleo del método. Ello es evidenciable en el índice de Pearl que se sitúa entre 0,12 a 0,34%, (2). Aportan adicionalmente una significativa utilidad terapéutica en la prevención y en el tratamiento de diversas patologías y trastornos.

Sin embargo el principal motivo de abandono del tratamiento se debe a la aparición de efectos adversos (3). Estos son variables y frecuentemente están influenciados por factores predisponentes del paciente y su interacción biológica a los componentes farmacológicos.

Una reacción desfavorable vinculada con la acción directa de los anticonceptivos hormonales (ACH) en el organismo es la inducción del melasma, una dermatopatía cosméticamente indeseable caracterizada por una hiperpigmentación cutánea. Es una entidad benigna que no ocasiona sintomatología subjetiva alguna, pero puede provocar un impacto psicosocial negativo, afectando considerablemente la autoestima del paciente desmejorando su calidad de vida.

Los estados hiperestrogénicos, la exposición a radiación solar, predisposición genética y fotosensibilización son algunos de los factores etiológicos que se han implicado en su desarrollo. (4). En este trabajo se profundizara en el análisis de los mediadores hormonales comprometidos en este proceso, especialmente las hormonas pituitarias y ováricas cuyas actividades parecen estar asociadas a alteraciones pigmentarias.

Los mecanismos de actuación del estrógeno y progesterona en la pigmentación cutánea son en gran parte desconocidos. Para comprender las interacciones hormonales implicadas en el desarrollo de esta enfermedad, fueron analizados en esta revisión resultados publicados sobre estudios experimentales de cultivo in vitro de melanocitos humanos expuestos a diferentes concentraciones de 17β -estradiol, progesterona y acetato de clormadinona. (CMA), estimulados con radiaciones (UVA) y (UVB).

Se realizó una revisión exhaustiva de los casos clínicos de melasma reportados con la utilización de etinilestradiol, géstagenos de segunda generación e inhibidores progestágenicos.

Analizándose comparativamente el nivel de incidencia en la formación del melasma de los distintos preparados de forma individual y en asociación de compuestos.

Todos estos datos permitieron evaluar las formulaciones hormonales con menor riesgo de proliferación melanogénica. A su vez, con el propósito de suministrar un abordaje integral en la reducción de la incidencia y progresión de esta patología se incorporó en esta revisión el estudio de los elementos de riesgo que pueden exacerbar el melasma y las actualizaciones terapéuticas que han demostrado más efectividad en el tratamiento de esta dermatosis.

Justificación de la elección del tema.

El tratamiento dermatológico del melasma es limitado e incluye suspender la ingesta de las formulaciones hormonales anticonceptivas, privando a las mujeres que lo padecen de los numerosos beneficios que aportan estos preparados, por lo que es crucial el conocimiento de los fármacos contraceptivos hormonales que demuestren una menor implicación en el desarrollo de esta entidad para seleccionar el preparado anticonceptivo hormonal más adecuado.

Objetivos

Aclarar el papel de los estrógenos y los gestágenos en la patogenia del melasma.

Determinar, cuales preparados anticonceptivos demuestran menor incidencia en su desarrollo y progresión.

-Establecer las opciones terapéuticas más efectivas en el tratamiento del melasma.

Metodología

Búsqueda de la literatura Científica.

Se realizó una revisión sistemática de la literatura biomédica acerca de las bases científicas que justifican la acción de los estrógenos y progestágenos naturales y sintéticos en la melanogénesis. Para evaluar la inducción melanogénica de los anticonceptivos hormonales y los métodos terapéuticos más eficaces actualmente.

Las principales fuentes de información fueron obtenidas de las revistas y publicaciones indexadas en las bases de datos bibliográficos MEDLINE-PUBMED, y UPTODAY.

La estrategia de búsqueda se desarrolló combinando los siguientes descriptores en español y su correspondiente en inglés:

Estrógenos y melasma, progestágenos y melasma, mecanismos de actuación de los anticonceptivos hormonales en la patogénesis del melasma. Cloasma Gravídico. Factores de riesgo para el desarrollo del melasma. Tratamiento del melasma.

Se realizaron además, búsquedas de datos y de actualizaciones estadísticas en las páginas web de Organismos Españoles e Internacionales.

También fueron analizadas las referencias bibliográficas señaladas en dos publicaciones seleccionadas, para identificar otras fuentes de información potencial e incluirlas en el proceso investigativo.

La última fecha de búsqueda fue el 17 de Noviembre del 2015.

Selección de Artículos:

Para esta revisión de acuerdo con los objetivos del estudio se seleccionaron los artículos aplicando criterios de inclusión otros fueron descartados con los criterios de exclusión que se establecieron en las publicaciones encontradas, según se presentan a continuación.

Criterios de inclusión:

- Artículos en español e inglés.
- Según el tipo de diseño, se incluyeron estudios descriptivos, documentos técnicos, ensayos experimentales bien elaborados, casos clínicos y controles con alto nivel de evidencia.
- Según el tipo de publicación, se incluyeron artículos originales, artículos de revisión e informes técnicos.
- Como criterio de calidad, se estableció que los artículos incluidos en la revisión, debían estar publicados en revistas indexadas en las bases de datos seleccionadas.

Criterios de exclusión:

- Publicaciones diferentes a los idiomas español e inglés.
- Artículos no relacionados al melasma.
- Publicaciones sin texto completo.

Se encontraron 147 artículos de los cuales 39 cumplían los requisitos. Se eligieron 33 artículos en total según el nivel de relevancia.

Las principales limitaciones encontradas en la realización de esta revisión corresponden a la gran extensión de publicaciones relacionadas con el melasma concretamente, en las cuales solo se hace una breve mención de los estrógenos contenidos en los anticonceptivos hormonales como un factor desencadenante de su producción, o agravante de las lesiones existentes, desvirtuando el uso de los métodos (ACH) en los individuos afectos.

Resultados

Concepto

El melasma (del griego, mancha oscura), también conocido como cloasma gravídico cuando se produce en el embarazo, es una melanosis adquirida de evolución lenta, crónica y asintomática que cursa con lesiones hiperpigmentarias, generadas como consecuencia específica de melanocitos hiperfuncionales que causan una deposición excesiva de melanina en la epidermis y dermis. (6,7). Forma parte de las discromías patológicas de la piel y provoca una desfiguración cosmética que puede causar en el individuo afecto angustia psicológica afectando negativamente la autoestima, el bienestar emocional y vida social.

Epidemiología

La verdadera incidencia del melasma es desconocida, sin embargo, los resultados demostrados en encuesta de la Academia Americana de Dermatología, calculan que el melasma afecta entre 5 millones de mujeres en los Estados Unidos solamente. (5) Aproximadamente del 5 al 25% de todas las mujeres que presentan exposición exógena a estrógenos (anticonceptivos orales, y terapia de remplazo hormonal), desarrollan melasma. (8).

En el embarazo la prevalencia del melasma asciende entre el 45 al 75%, presentándose éste a partir del tercer trimestre, con regresión del mismo dentro del primer año postparto, en algunos casos, en otros solo persisten las lesiones o solo se atenúan, reapareciendo en embarazos posteriores. (9).

No existe asociación por sexo, edad ni raza para el desarrollo del melasma, no obstante es más común en el sexo femenino y en las mujeres de piel Fitzpatrick fototipos III, y IV (melanocompetentes), (4). Con tez más oscura, y en los grupos étnicos hispanos, asiáticos y afrodescendientes, que viven en zonas de intensa radiación ultravioleta, es poco frecuente antes de la pubertad, se observa con mayor frecuencia en las mujeres en edad reproductiva, y en aquellas con predisposición genética por antecedentes familiares de melasma. (6,7)

Patogénesis.

La producción de melanina es el principal mecanismo de protección de la piel humana contra el daño inducido por la luz ultravioleta. La melanina polímero de composición relativamente variable que se origina dentro de los melanocitos, células especializadas en la producción de pigmentos melánicos, se localizan en la capa basal de la epidermis y en el bulbo piloso, y están contenidos en los orgánulos subcelulares especializados, llamados melanosomas.

Se sintetizan en un proceso complejo denominado melanogénesis, siguiendo la ruta clásica retículo - aparato de Golgi y una serie de reacciones enzimáticas en cadena partiendo de un precursor común, la tirosina un aminoácido esencial para su producción y las proteínas relacionadas con la tirosinasa 1 y 2. Las cuales dan lugar a toda una familia de compuestos, la eumelanina, de color marrón o negro, y la feomelanina, de color amarillo o rojo anaranjado. Tienen un papel crítico en la protección de las capas superficiales y profundas de la piel de los efectos deletéreos de la radiación ultravioleta debido a su capacidad de absorber la radiación ultravioleta (UVR). Un aumento en la producción de la eumelanina y acumulación de esta sustancia en los queratinocitos dará lugar a la aparición de las lesiones hiperpigmentarias del melasma. (10).

La patogénesis del melasma es desconocida, pero existen evidencias de que intervienen en su producción factores hormonales, inmunológicos, inflamatorios y centrales, la actividad de genes y factores extrínsecos como la radiación ultravioleta, medicamentos y cosméticos.

Se profundizó en esta revisión en los conocimientos actuales sobre la acción de las hormonales en la regulación de la pigmentación en la piel;

Las actividades de los estrógenos y progesterona en la piel humana están mediadas por receptores específicos, incluyendo los receptores de estrógeno (REs) ER- Alpha/ ER-beta y de progesterona (RP), respectivamente. (11,12). Un estudio que comparó la expresión del receptor de estrógeno en la piel facial hiperpigmentada y normal de los pacientes con melasma, tomando biopsias de 3 mm de piel de la frente afectada y no afectada de 2 mujeres con melasma, la tinción inmunohistoquímica de tejido de ambos pacientes reflejó un aumento cualitativo, en la expresión del receptor de estrógeno en la piel afectada por el melasma en comparación con la piel no afectada. (13).

En un estudio similar cuyo objetivo era comparar la expresión ER y PR entre las zonas hiperpigmentadas y áreas no afectadas de la piel facial en pacientes con melasma, en el cual se

tomaron biopsias de lesiones de la piel con melasma y de la piel del rostro adyacente no afectada en 33 mujeres coreanas con melasma. La expresión inmunohistoquímica de ER β mostró una tendencia creciente en las lesiones epidérmicas sin significación estadística entre las aéreas lesionadas y las no afectadas, no se aumentó la expresión de ER β en las lesiones dérmicas, especialmente alrededor de los pequeños vasos sanguíneos y células similares a fibroblastos en comparación con la dermis no afectada en el análisis semi-cuantitativo. La expresión de PR fue significativamente mayor en las lesiones epidérmicas en comparación con la piel no afectada, sin embargo, no hubo diferencia significativa en la expresión de PR entre las lesiones dérmicas afectadas y de la dermis no afectada. (14).

Se analizaron los receptores de estrógenos y evaluaron los cambios en el número de células, el contenido de melanina y la actividad de la tirosinasa después de su incubación con concentraciones a niveles fisiológicos de 17-beta estradiol (10^{-12}) y 10^{-9} M). En respuesta a estradiol, el número de células aumentó pero tanto el contenido de melanina y la actividad de la tirosinasa disminuyó en un patrón relacionado con la dosis. (15).

Una investigación determinó que la expresión tisular ARN mensajero para ER- β y PR no mostró diferencias entre los fragmentos de piel afectadas con melasma y las zonas perilesionales sanas ($P > 0,2$). La expresión epitelial nuclear mediana para ER- β y PR fue mayor en la piel lesionada (HSCORE 157 y 58) que en la piel perilesional sana (HSCORE 97 y 19; $p < 0,01$), sin diferencias en la inmunotinción dérmica. La expresión histológica nuclear para ER- β se asoció al melasma inducido por el sol y los antecedentes familiares negativos, la expresión de PR se asoció al melasma inducido por el sol y fototipos más oscuros. No se observó ninguna diferencia en la expresión de genes para los receptores de estrógeno y progesterona-beta en la piel melasma afectadas en comparación con la piel sana adyacente. Sin embargo, la mayor expresión de la proteína de estos receptores en el epitelio afectado con melasma sugiere la participación hormonal del estrógeno y progesterona en la patogénesis de esta enfermedad. (16).

Para investigar la actuación de los mecanismos que influyen en el contenido de la melanina, la actividad de la tirosinasa, el nivel de la proteína quinasa dependiente del adenosín monofosfato cíclico (cAMP), la expresión de la familia de la tirosinasa y factor de transcripción relacionados con el gen microftalmia (MITF) asociado al desarrollo demelanocitos, se midieron en el melanoma B16. La expresión del receptor de estrógeno (ER) La síntesis de melanina inducida Diethylstilbestrol (DES), se evaluaron en presencia y en ausencia de H89 (un inhibidor de PKA-específico) y ICI182, 780 (un antagonista de ER puro). En células B16, dietilestilbestrol aumento la proliferación celular, la síntesis de melanina, la actividad de la tirosinasa y la expresión de la familia

de la tirosinasa y MITF. La expresión de ER no tiene diferencia en el melanoma humano y el del ratón. Cuando ER se inhibió por ICI182, 780, la melanogénesis inducida por DES se redujo significativamente, mejorado el nivel de cAMP. La regulación por incremento de contenido de melanina y la actividad de la tirosinasa estimulada por dietilestilbestrol se atenuó de manera importante en presencia de H89. Además, la regulación positiva inducida dietilestilbestrol de tirosinasa y MITF se atenuó significativamente cuando la vía PKA fue bloqueada. El dietilestilbestrol puede mejorar la síntesis de melanina en las células del melanoma. Este efecto está asociado con la activación de la vía cAMP-PKA y la regulación positiva de la expresión y la actividad de la enzima tirosinasa relacionados con la melanogénesis y MITF. (17).

Un reciente trabajo aporta hallazgos de nuevos factores implicados la inducción estrogénica del melasma. El análisis de microarrays y PCR en tiempo real reveló que la regulación positiva de dominio la proteína riñón 1 (PDZK1) se correlaciona clínicamente con el melasma. Aunque no habiendo ningún informe que PDZK1 está implicado en la pigmentación y / o la melanogénesis, la expresión PDZK1 puede ser inducida por el estrógeno. En este estudio, se examinó el papel de la regulación de PDZK1 en el melasma, particularmente en conexión con el estrógeno, utilizando muestras de piel de 15 pacientes biopsiados, monocultivos y cocultivos de melanocitos y queratinocitos con o sin sobre- expresión de PDZK1. La sobreexpresión de PDZK1 aumento la expresión de la tirosinasa y la transferencia de melanosomas a los queratinocitos, mientras que PDZK1 reduce la expresión de la tirosinasa inducida por los estrógenos, a través de regulación de la expresión de receptores de estrógenos (RE) ER- α y ER- β . La expresión de la tirosinasa inducida PDZK1-y la transferencia de melanosomas se reguló por transportadores de iones tales como intercambiador de sodio-hidrógeno (NHE), fibrosis quística regulador de la conductancia transmembrana (CFTR), y la proteína SLC26A3, que mostró una asociación específica con cada subtipo ER. En la transferencia de melanosomas, PDZK1 también aumentó la fosforilación de ezrin / radixin / moesina (ERM) y las relacionadas botulínica C3 sustrato de toxina 1, pero no la expresión de la proteinasa activado del receptor-2. En conjunto, la regulación positiva de PDZK1 podría tener un papel importante en el desarrollo de melasma en conexión con estrógenos a través de NHE, CFTR, y SLC26A3. (18).

A su vez fue reflejada una modificación morfológica de melanocitos humanos normales cuando estos se convirtieron en ampliadas dendríticas después de una incubación de 2 días, con hormonas pituitaria (beta-MSH, un análogo potente de alfa-MSH, ACTH, FSH y LH) y hormonas del ovario (estradiol, estriol y progesterona). En las mismas condiciones experimentales, hormonas de la pituitaria también aumentaron la actividad de la tirosinasa y la proteína-1 (TRP-1), del mismo

modo lo hicieron las hormonas ováricas. Los resultados sugieren que las hormonas de la pituitaria y del ovario, posiblemente, inducen la hiperpigmentación de la piel mediante la estimulación de la melanogénesis en melanocitos epidérmicos, y que el estradiol y la progesterona pueden estar involucrados en la patogénesis de la melasma que por lo general se desarrolla entre la edad adulta temprana y la menopausia en las que una alta concentración de las hormonas ováricas en suero se mantienen. (19).

En otro estudio se realizó la evaluación endocrinológica completa de 9 mujeres en edades entre (24-41) años con melasma idiopático (no asociado con el embarazo, ni la ingestión de anticonceptivos orales). Se analizaron los niveles de cortisol sérico, adrenocorticotropina, plasma alfa y beta inmunorreactiva, hormonas estimulantes de los melanocitos, la hormona luteinizante, la hormona estimulante folicular, estradiol y progesterona, se realizaron en el estado basal. Los pacientes con melasma presentan mayores niveles estadísticamente significativos de LH ($p < 0,001$) y menores niveles de estradiol sérico (p menor que 0,025) que en los controles normales. Además, se analizaron T4 total T3RU, FTI, prolactina, glucosa postprandial de 2 horas en la sangre y orina de 24 horas para el 17-hidroxiesteroides y 17-CS se realizaron y se encontraron valores normales. Se propone que estas alteraciones hormonales pueden representar evidencia subclínica de una disfunción ovárica leve que puede ser la base de la patogénesis de algunos casos de melasma idiopático. (20).

Histología

Un estudio histológico del melasma, en el que se examinaron muestras de biopsia de piel lesionada, reveló que la piel comprometida se caracteriza por un incremento en el depósito de melanina en la epidermis principalmente en las capas basales y suprabasales, los melanocitos en la piel afectada son más grandes presentan dendritas (prolongaciones) prominentes y contienen un mayor número de melanosomas respecto a los melanocitos de la piel no afectada. También evidencio que existe un incremento de melanófagos, cuya distribución topográfica es muy heterogénea entre las distintas áreas de una misma lesión de melasma. (5,8).

La histología e inmunohistoquímica además demostró que el melasma presenta una alteración en la ultraestructura de la dermis conjuntamente con los cambios pigmentarios. La dermis en la piel con melasma es diferente a la piel normal perilesional, y muestra características de daño solar prominente. Otro patrón de pigmentación histológicamente descrito ha sido el mixto. Este último es caracterizado por la deposición del pigmento melánico, en la capa dérmica y epidérmica. (8)

Manifestaciones Clínicas

A la exploración física, se observa hiperpigmentación completamente macular cuyo tono e intensidad dependen en gran medida del fototipo cutáneo del paciente, el color varía de marrón claro a marrón oscuro o ceniza / azul, dependiendo del lugar de depósito de melanina en la piel, por lo general, un color más claro se asocia con la presencia de melanina en la epidermis o dermis superior, mientras que la melanina dérmica se asocia más con una tonalidad azul grisácea. (5).

Las lesiones son asimétricas tienen bordes dentados, irregulares, de tipo geográfico, a veces bien definidos, usualmente son bilaterales, de tamaño variable, localizadas en áreas fotoexpuestas y se desarrollan lentamente sin signos flogísticos.

Por su localización se puede clasificar el cloasma en centrofacial, malar y mandibular, muchos pacientes tienen una mezcla de éstos patrones. El patrón centrofacial es el más común con lesiones localizadas en la frente, en la región infraorbitaria, mejillas, pómulos, dorso de la nariz, en el labio superior, y la barbilla. En el patrón malar la hiperpigmentación está localizada en las mejillas y la nariz, y el patrón mandibular consta de lesiones en la rama de la mandíbula.

Este último puede ser en realidad una forma de poiquilodermia de Civatte, ya que las pacientes son a menudo posmenopáusicas y las muestras de biopsia revelan daño actínico significativo. (10). Con menor frecuencia, el melasma puede ocurrir en la cara extensora de los antebrazos y parte superior del pecho, o espalda, esta entidad no está siempre presente en los pacientes con melasma facial y no ha sido bien caracterizado. (5),

Diversas investigaciones han sugerido que la razón de por qué sólo ciertas áreas del cuerpo, se ven afectados por la hiperpigmentación es que los melanocitos en las zonas afectadas son más sensibles a la estimulación hormonal. Otra explicación puede ser la mayor población de los melanocitos en los sitios afectados. Una investigación mostró que hay una mayor población de melanocitos en la piel de la cara y la frente, con la densidad de población de los melanocitos que son 2-4 veces mayor que en la piel del muslo y los brazos. (6)

Diagnóstico

El diagnóstico de melasma se basa en la anamnesis y el hallazgo clínico de máculas hiperpigmentadas observadas con luz natural. Los elementos de la historia que apoyan el diagnóstico incluyen la aparición en relación con el embarazo o el uso de anticonceptivos orales, antecedentes familiares de melasma, y la exposición a las drogas fototóxicas. (5)

El examen bajo una lámpara de Wood (con emisión de luz ultravioleta), ayuda a identificar la localización del pigmento. En este examen las lesiones de melasma se clasifican en cuatro tipos:

- Epidérmica
- Dérmica
- Mixta
- Indeterminado

-En el tipo epidérmico, el pigmento se intensifica con la luz de Wood. Es el tipo más común de melasma. La melanina está aumentada en todas las capas de la epidermis, se observa pocos melanóforos dispersos en la dermis papilar. Cuando se examina con luz natural, este tipo aparecerá de color marrón claro.

-En el tipo dérmico, el pigmento no se intensifica con la luz de Wood. Existen muchos melanóforos a lo largo de toda la dermis. Cuando se examina con luz natural, este tipo aparecerá de color gris azulado.

-En el tipo mixto, la pigmentación se hace más evidente en algunas áreas mientras que en otras no hay ningún cambio. Cuando se examina con luz natural, este tipo aparecerá de color marrón oscuro.

-En el tipo indeterminado, el examen con la luz de Wood no es de utilidad, las lesiones son clínicamente aparentes después de un examen con luz natural, pero estas lesiones no son evidentes con la luz de Wood. Este patrón ocurre en individuos de tez muy oscura en los que la piel anormalmente pigmentada está cerca de color a la piel normal. (7).

Aunque el examen con lámpara de Wood, es la única herramienta diagnóstica en la actualidad que permite diferenciar las lesiones epidérmicas de las dérmicas, estudios recientes han demostrado que la deposición de pigmento de melanina en la dermis es común y puede ser mal reconocida, lo que dificulta la predicción diagnóstica de los estratos basales de la piel lesionada. (5).

Diagnóstico Diferencial

Ante un posible melasma o cloasma hay que hacer el diagnóstico diferencial con trastornos que pueden ser confundidos con melasma estos incluyen: hiperpigmentación postinflamatoria, ya que cualquier enfermedad inflamatoria cutánea puede dejar una hiperpigmentación residual al curar,

lentigos solares, efélides, pigmentación inducida por drogas fototóxicas, liquen plano actínico, acantosis nigricans facial, melanosis friccional, Nevo Hori y Nevo de Ota, melanosis peribucal de Broca, melanosis calórica, melanosis de Riehl y melanosis facial por colagenopatías. (21).

Una cuidadosa historia clínica, examen de la piel por Lámpara de Wood, el reconocimiento de trastornos inflamatorios concomitantes y una biopsia de piel son elementos de gran utilidad para hacer un diagnóstico correcto.

Factores de riesgo asociados. Son conocidos como factores de riesgo la exposición a la luz ultravioleta, el embarazo, y hormonas, (anticonceptivos orales y terapia de reemplazo hormonal). Otras causas reportadas con menor frecuencia incluyen trastornos de la glándula tiroides, cosméticos fotosensibilizantes, y determinados medicamentos fototóxicos.

Predisposición genética: se estima un 30% de las personas afectadas con melasma tienen antecedentes familiares de hiperpigmentación, los genes implicados en el desarrollo de esta entidad se desconocen, sin embargo se encontró un riesgo significativamente mayor de sufrir la enfermedad en quienes tenían familiares en primer grado de consanguinidad con melasma. (7,22)

Exposición a la luz UV es un factor comúnmente reportado para su inicio y exacerbación, Una razón para esto parece ser porque la radiación UV induce la proliferación y migración de melanocitos y la melanogénesis. Sumado a esto, la radiación UV puede llevar a la producción de múltiples citoquinas, incluyendo interleucina-1, endotelina-1, hormona estimuladora de alfa-melanocitos (α -MSH) y hormona adrenocorticotrópica (ACTH) que a su vez regulan la proliferación de melanocitos y la melanogénesis. (21,22).

Fármacos.

Determinadas drogas fotosensibilizantes al interactuar con las radiaciones ultravioleta causan hiperpigmentación, generalmente se resuelve lentamente después de que el agente agresor es retirado, sin embargo, las lesiones pueden persistir. (23). Son fármacos asociados con la inducción del melasma.

(Tabla 1)

Amiodarona	Clorpromazina	Fenacetina	Procarbazona
Antimaláricos	Clofazimina	Griseoflúvina	Piridoxina
Bleomicina	Ciclofosfamida	Hidantoínas	Retinoides
Busulfán	Doxorrubicina	Minociclina	Zidovudina

Embarazo.

La hiperpigmentación durante el embarazo es una condición muy común y afecta principalmente la areola, la piel genital y línea alba. Esta condición por lo general regresa después del parto. El cloasma es un tipo de hiperpigmentación altamente prevalente en las mujeres gestantes y puede permanecer después del parto, la relación entre la gestación y el cloasma no se ha dilucidado claramente, se atribuye a un aumento de la producción de hormonas, hipofisarias, ováricas y a la acción de lípidos placentarios bioactivos.

Un aumento de la cantidad de hormona estimulante de melanocitos, (MSH) de la hipófisis se postuló en el pasado como la causa de la hiperpigmentación. Shizume y Lerner demostraron mediante el análisis de la orina de 38 embarazadas y posparto las mujeres y la sangre de 13 mujeres embarazadas utilizando métodos de bioensayo que después del segundo mes de gestación los niveles de MSH en la orina se elevan por encima de los niveles normales, niveles MSH siguieron aumentando hasta el parto, y después disminuyeron rápidamente a la normalidad dentro 5 días después del parto. (9).

Más tarde, estos métodos de bioensayo se dudaban, porque carecían de especificidad real, no había sido posible identificar las sustancias y no estaba claro si se tratara del origen hipofisario. Dado que la principal MSH pituitaria en el humano se cree que es β -MSH, y fue demostrado que los niveles plasmáticos de β -MSH al final del embarazo se encontraban dentro de la normalidad y no eran diferentes de los niveles en las mujeres después del parto. (9).

Posteriormente, se evaluaron los niveles circulantes de α -MSH durante el embarazo, y se encontró que durante el primer trimestre niveles de α -MSH fueron indetectable en el plasma de la mayoría de los sujetos, durante el final del embarazo, sin embargo, los niveles de-

MSH fueron significativamente más altos que los del control. Se concluyó que la α -MSH no tiene ningún papel en la pigmentación del embarazo debido a la pigmentación comienza temprano en el primer trimestre gravídico.

Otros factores que sugirieren estar relacionado con hiperpigmentación en la gestación es el incremento de los niveles de progesterona y estrógeno, durante el embarazo. El aumento de los niveles sanguíneos de progesterona durante el embarazo, y la producción de estrógenos se eleva desde la octava semana y comienza a disminuir después de la semana 30 de embarazo. Este patrón sigue la progresión de la hiperpigmentación.

Experimentos histoquímicos mediante la utilización de cobayas como modelo, mostró que cuando se administran dosis pequeñas el estrógeno aumentaba la salida de la melanina por los melanocitos, ejerciendo su mayor influencia en la piel de los genitales externos y de la areola. Cuando se aumentó la dosis, el efecto se aumentó en estas regiones corporales y además fue acompañado por un aumento en el recuento de melanocitos en la piel de la pared abdominal anterior. El efecto de pequeñas dosis de estrógeno ha demostrado un incremento de progesterona al mismo tiempo, se cree que es debido a la estimulación de los receptores de este último, lo que sugiere que estas hormonas son potentes estimulantes de la melanogénesis.

En la placenta se encontró la participación de un contenido rico de lípidos bioactivos en la inducción de la actividad pigmentaria y la melanogénesis, por un aumento de la expresión de diversas enzimas melanógenas, tirosinasa y proteínas relacionadas con tirosinasa 1 y 2 en los niveles traduccionales y transcripcionales. (9).

Terapia hormonal (AHCs, THS)

Los resultados de los presentes experimentos ilustran cómo una hormona puede tener diferentes acciones en diferentes niveles de dosis y recorrer un largo camino para explicar la contradicción resultados de la influencia de la progesterona sobre la pigmentación de la piel informados por los trabajadores anteriores.

Con el fin de evaluar los niveles circulantes de hormonas sexuales en pacientes con melasma, Resnik realizó un análisis clínico comparativo entre 212 mujeres, la mitad de ellas nulíparas que utilizan anticoncepción hormonal combinada y su contraparte fueron mujeres gestantes, las que tomaron un agente anticonceptivo oral, desarrollaron melasma. 61 de ellas (29%) como un resultado directo de la droga. El reducir el componente estrogénico de los anticonceptivos orales para ver si podría aliviar signos melasma, no mostro diferencias.

La combinación de anticonceptivos orales secuenciales mostró la capacidad de producir hiperpigmentación facial, que no retrocedió por completo después de la cesación, en contraste con la melanodermía en el embarazo. Ochenta y siete por ciento (52 de 61) de las pacientes que desarrollaron melasma por anticonceptivos orales también tenía melanodermía durante el embarazo. Los autores encontraron que las mujeres nulíparas con melasma tenían niveles significativamente más altos de suero de LH y más bajos de estradiol que su contraparte. Los autores también encontraron que no hubo diferencia en los niveles séricos de beta MSH (b-MSH),

ACTH, FSH, progesterona, prolactina, tiroides hormonal, o cortisol entre los dos grupos, Por lo tanto, melasma en el embarazo puede ser utilizado como un indicador para detectar el individuo susceptible. (24).

Fueron estudiados 2 ratones hembras cepas (DBA / 2), a la exposición con progesterona exógena la radiación ultravioleta B (UVB). Para examinar el efecto terapéutico en el melasma de la formulación popular japonesa, keishibukuryoganryokayokuinin (KBY), derivada de la tradicional fórmula herbal china gui-zhi-fu-ling.wan, que consta de hierbas medicinales; semen Coix (Yokuinin), Cinnamomum y corteza Moutan, Paeoniae radix, el semen Hoelen y persicae.

Se observó en los ratones que la exposición a la progesterona exógena, resultó en un significativo aumento en el número de pigmento epidérmico de las células DBA / 2 ratones. Este resultado apoya las observaciones clínicas de que la progesterona juega un papel crucial en el desarrollo de la pigmentación. Por otra parte, la administración de KBY a los ratones expuestos a la progesterona resultó en una disminución significativa en el número de células de pigmento en comparación con el control.

Otro hallazgo importante fue la ganancia de peso corporal en ratones expuestos a la progesterona, El incremento de peso corporal se cree que es debido a la retención de sodio y fluidos, una especie de efecto adverso de la progesterona, que puede afectar aún más el pH intracelular de los melanosomas, que sintetizan la melanina, a su vez, conduce a la producción de melanina ya que la actividad de la tirosinasa está vinculada a el medio ambiente y al pH intracelular.

Estudios recientes han implicado baja actividad de la tirosinasa en los melanocitos con un pH ácido dentro del melanosoma, Por lo tanto, podría ser una hipótesis de que los efectos adverso de la progesterona en el aumento de retención de sodio y líquido puede incrementar el pH intracelular, que a su vez puede aumentar la actividad de la tirosinasa, que conduce al desarrollo de la melanogénesis. KBY, puede disminuir la producción de pigmento de melanina mediante la mejora del de sodio y la retención inducida por la progesterona. Una limitación de este estudio es que el ciclo astral de los ratones no se tuvo en cuenta en la administración de la progesterona y / o KBY experimento tratamiento, que pueden haber efectos los cambios en el suero hormonas. (25).

En oposición a los resultados de KBY el presente estudio se evidencio un positivo efecto de Acetato de Clormadinona en la inhibición melanogenica. En este estudio, se analizaron los distintos efectos de la progesterona y el acetato de clormadinona (CMA) en los melanocitos en comparación con el estrógeno.

Melanocitos humanos fueron expuestos a diferentes concentraciones de 17 beta-estradiol y progestágenos y se analizó su proliferación por un ensayo fluorométrico y de viabilidad celular, evaluando los niveles de tirosina. Los subgrupos de células fueron irradiadas con UVA y UVB. La proliferación de melanocitos fue inducida por la 17 beta-estradiol (0,1 y 1 nM) en aproximadamente la mitad de los experimentos, mientras que la progesterona (100 nM) y acetato de clomadinona CMA (100 nM) redujo la tasa de proliferación en un 38% y 27%, respectivamente.

Fue observado un efecto estimulante en la pigmentación por 17beta-estradiol en 6 de 13 experimentos, mientras que los progestágenos no tuvieron ningún efecto sobre la actividad de la tirosinasa. El efecto de 17β- estradiol se estudio a diferentes concentraciones (0,1 y 1 nM) en melanocitos humanos con y sin irradiación UV, se analizó comparativamente la tasa de proliferación de los melanocitos expuestos 17β-estradiol y UV, con los no expuestos. El aumento en la proliferación no difirió significativamente entre-simulacro irradiado, UVA-irradiado y UV, en comparación con los controles no tratados.

La progesterona (P) y CMA a una concentración de 100 nM redujo las tasas de proliferación de los melanocitos humanos con y sin irradiación UV en comparación con los controles sin progestágenos. Estos efectos fueron parcialmente compensados por la adición de 17β-estradiol (1 nM). La disminución en la proliferación era más clara en las células tratadas con UVA, UVB, mientras que compensa parcialmente los efectos inhibitorios del progestágenos. Estos datos sugieren que la progesterona y CMA pueden inhibir la proliferación de melanocitos humanos, que contrarresta los efectos estimulantes de estrógeno. (1)

Un aumento en la producción de melasma en los pacientes masculinos debido al advenimiento de finasteride, un anti-andrógeno, también sugiere que el aumento de la progesterona es sin relación con el desarrollo de melasma, porque finasteride inhibe la síntesis de la progesterona sin cambiar los niveles de estrógeno. (11).

Bischitz et al., trabajando en el conejillo de indias ovariectomizadas, mostró que después de la administración de pequeñas dosis de progesterona (0,4 mgrs. y estrógenos (0,1 mgrs. de benzoato estradiol), administraron de forma intramuscular durante cinco días por semana durante cuatro semanas se observaba un ligero aumento en la cantidad y profundidad de color del pigmento melanico tanto dentro como fuera de los melanocitos, en la piel del oído, la pared abdominal anterior y la oreja, pero fue más marcado en la piel de la areola donde el número de melanocitos se elevó considerablemente. El tamaño de los melanocitos la longitud y complejidad de los procesos dendríticos se mantuvo sin cambios en muchas de las muestras, pero en el resto no se produjo

alguna modificación. En la planta del pie no se observó ningún aumento en el contenido de melanina. Los resultados mostraron que estas hormonas provocaron un aumento en gran medida en la cantidad de melanina presente tanto dentro como fuera de los melanocitos y el grado de estimulación fue mayor que la producida por la hormona cuando se administran solos en las mismas dosis. Estos resultados indicaron que la progesterona es capaz de estimular la melanogénesis pero en un grado de estimulación mucho menor que la que puede ser producida por los estrógenos. En el caso de los estrógenos fue demostrado en este experimento que las dosis elevadas, muy por encima del nivel fisiológico normal los resultados son constantes y muestran el gran efecto estimulante de esta hormona en la melanogénesis. (26)

En un trabajo similar en el cual los conejillos de indias ovariectomizadas, fueron expuestas a dosis más elevadas de progesterona, se produjeron una serie de resultados diferentes, con la administración de una dosis de 5 mgrs. De progesterona no hay cambios uniformes en los melanocitos de la pared abdominal anterior, pero se produjo un aumento en la cantidad de melanina libre. En la piel areolar hubo una definitiva tendencia de la melanogénesis aunque el recuento de melanocitos no fue significativamente elevado. Con una dosis de 8 mgrs. Por día, el número pigmento melánico de la oreja y la piel de la pared abdominal mostró un incremento variable en la cantidad de melanina presente en los melanocitos, pero la cantidad de melanina libre era reducida considerablemente en el oído y la piel areolar, en la planta del pie, ningún cambio en la melanogénesis ocurrido. La dosis mayor de la progesterona causó un aumento definitivo en el recuento de melanocitos en la pared abdominal anterior y la areola. Aunque estos resultados son confusas y difíciles de interpretar en términos de aumento o disminución de actividad melanogénica, sin embargo, la impresión obtenida era que grandes dosis de progesterona reduce la cantidad total de la melanina presente en la piel de la areola a pesar de las aumento del número de melanocitos presentes. En vista del hecho de que las dosis de progesterona utilizados en este trabajo fueron muy altas y que los animales parecían impropios hacia el final de la tratamiento, es probable que algunos de los efectos se debieron a la acción tóxica de esta hormona. (27)

Tratamiento

El melasma es un desafío terapéutico, dado que las lesiones hiperpigmentarias a menudo son recidivantes y refractarias a los métodos terapéuticos. Los pilares fundamentales del tratamiento incluyen evitar los factores desencadenantes, y agentes tópicos despigmentantes en monoterapia y en combinación. Los pellingos químicos, tratamientos con láser y terapias luz pulsada, son modalidades adicionales que se han demostrado ser útiles como terapias coadyuvantes del tratamiento tópico.

Fotoprotección

La exposición solar exacerba el melasma, y su evasión es fundamental para el éxito del tratamiento. Con el uso de agentes despigmentantes se puede esperar una recurrencia de la enfermedad en exposición a la luz solar (UVA y UVB) y a los rayos de luz artificial, esto apoya la importancia de la utilización de filtros solares de amplio espectro, así como protección sistémica y de barrera para mejorar la eficacia del tratamiento.

Filtros solares tópicos. Los protectores solares son sustancias diseñadas para proteger la estructura y función de la piel humana del daño actínico. En el tratamiento del melasma se deben utilizar, protectores solares de amplio espectro (SPF \geq 30), junto con pantallas físicas como dióxido de titanio, dióxido de zinc o ambos que sean capaces de bloquear la acción de la radiación UVA, deben aplicarse todos los días durante todo el año, inclusive en temporadas de poca radiación solar, dado que un estudio reciente reveló que la luz visible puede producir pigmentación significativa en la piel, debe aplicarse de forma continua e indefinida para minimizar la activación de melanocitos en caso de exposición accidental al sol. (23,28).

Protectores solares sistémicos. Varios agentes sistémicos poseen acción protectora contra espectro UV, tales como cloroquina, indometacina, vitamina C, y E, caroteno β , aceite de pescado, y el té verde, están disponibles para su uso.

Otras herramientas de protección solar incluyen el uso de sombreros, ropa de protección, paraguas, buscar la sombra y evitar el sol cuando sea posible. (21,26)

Tratamientos farmacológicos.

Terapia tópica.

Una vez que la enfermedad se ha establecido hay que despigmentar la zona afectada, el tratamiento tópico se basa fundamentalmente en el uso de agentes despigmentantes. Estos actúan por diferentes mecanismos: interrumpiendo los procesos enzimáticos productores de pigmentos dentro de los melanocitos, inhibiendo la actividad de la tirosinasa, convirtiendo la L-tirosinasa en L-3,4 dihidroxifenilalanina (L-DOPA), una enzima limitante de la velocidad en la vía de la síntesis de melanina, es el principal objetivo para varios agentes que han sido desarrollados para tratar melasma. (5,29). Actúan también en la inhibición de la producción de melanina por toxicidad selectiva de los melanocitos, supresión no selectiva de la melanogénesis e inhibición de la síntesis de ADN en los melanocitos hiperactivos y reducción del contenido de melanina epidérmica. (5)

Los agentes para aclarar la piel requieren ser utilizados de forma continua por varios meses para obtener resultados beneficiosos, y son mucho más efectivos en el tipo de melasma epidérmico, los fármacos despigmentantes que han demostrado mayor eficacia incluyen.

Hidroquinona.

Es el agente despigmentante con más alto nivel de eficacia documentado en numerosos estudios, solo o en combinación con otros agentes, en una concentración que oscila entre 2% y 5%. Debe aplicarse exclusivamente sobre las áreas pigmentadas y por las noches. HQ (1,4-dihidroxibenceno) es un hidroxifenol, que en presencia de cantidades catalíticas de dopa, compite con el sustrato natural de la tirosinasa, este proceso evita la oxidación enzimática de la tirosina a dopa, por lo tanto, la prevención de la síntesis de melanina (7). También inhibe el ácido desoxirribonucleico (ADN) y ácido ribonucleico (ARN) necesarios para síntesis en los melanocitos y causa la degradación de melanosomas con la consiguiente destrucción de los melanocitos. (30).

Aunque algunas reacciones negativas de la hidroquinona han sido descritas, como dermatitis de contacto alérgica, decoloración de las uñas, hiperpigmentación inflamatoria post tratamiento, despigmentación de piel circundante. Ocronosis exógena tras el uso prolongado de altas concentraciones. HQ sigue considerándose en la actualidad el oro estándar de la terapia, especialmente para el melasma epidérmico que tiene generalmente una buena respuesta a la terapia tópica, mientras que la piel con deposición principalmente dérmica es útil la combinación de HQ con otras terapias como el láser. (21,28).

Ácido Azelaico.

Es un 9-acido carbono dicarboxílico derivado del *Pityrosporum Ovale*. Tiene efectos selectivos sobre los melanocitos hiperactivos y melanocitos anormales en la piel que actúa como un competidor débil reversible inhibidor de la tirosinasa. Esta molécula puede tener efectos citotóxicos y antiproliferativos en los melanocitos, posiblemente al interferir con la respiración mitocondrial y síntesis de DNA en melanocitos anormales. Otro mecanismo de acción posible incluye el descenso de la formación de radicales libres. (30).

Tiene un mínimo efecto sobre la pigmentación normal. Se utiliza a concentraciones del 20% dos veces al día. En comparación con la hidroquinona, el ácido azelaico al 20% demostró mayor eficacia que la hidroquinona al 2% en un estudio de 6 meses y que es igual de eficaz como hidroquinona al 4% en un estudio de 24 semanas. Puede provocar irritación inicial y transitoria, pero el medicamento es bien tolerado y su uso es seguro. (21,27).

Retinodes.

El tratamiento con retinoides tópicos no debe iniciarse o continuarse durante el embarazo debido a los efectos teratogénos conocidos de los retinoides. Sin embargo, no hay evidencia directa de que los retinoides tópicos causan malformaciones congénitas. (5).

Tretinoína.

Utilizada para el tratamiento tópico melasma en una concentración 0,025 - 0,1%. Suprime la melanogénesis no selectiva, reduce la pigmentación por dispersión de gránulos dentro de los queratinocitos. (27). Se piensa que inhibe la transcripción de tirosinasa, por su efecto inhibidor de las proteínas 1 y 2 (TRP-1 y TRP-2) relacionadas con la tirosina y ha demostrado que disminuye niveles post transcripción de tirosinasa y TRP-1 después de la exposición a la luz UVB. Con lo que interrumpe la síntesis de la melanina. (21).

Estudios que evaluaron la eficacia global de tretinoína en distintas concentraciones con diferentes parámetros de evaluación, mostraron una mejoría moderada o marcada del melasma, en todos los pacientes. Además, se encontró ser bien tolerado. La tretinoína es también un componente utilizado en combinación terapias, donde demuestra mayor efectividad. (5).

Adapaleno, un retinoide sintético con menor irritancia, ha sido probado para el tratamiento del melasma. Adapaleno al 0.1% fue comparado con tretinoína al 0.05% en el tratamiento del melasma en mujeres hindu-asiaticas, y después de 14 semanas, investigadores notaron un 37% de reducción del melasma en el grupo manejado con tretinoína y un 41% de reducción del melasma en el grupo manejado con adapaleno.

Sumado a esto, pacientes en el grupo de adapaleno desarrollaron menos efectos adversos y encontraron la medicación más tolerable para su uso regular. Aunque el grado de mejoría fue modesto, adapaleno puede presentar más tolerabilidad e igual eficacia como el uso de retinoides en el tratamiento a largo plazo del melasma. (21).

Corticosteroides tópicos. Inhiben la síntesis de melanina a través de la supresión de la actividad metabólica de los melanocitos sin causar su destrucción. Se encontró que entre el 80 y 90% de espacio libre de la pigmentación después de 6 - 8 semanas de tratamiento con propionato de clobetasol 0,05%. Erupción, telangiectasia, piel fina, y el aumento de espesor de pelo velloso han sido los efectos secundarios reportados. (30).

Otros agentes tópicos utilizados. Existen otras sustancias despigmentantes que se utilizan solas o en combinaciones. Todas ellas han demostrado beneficios en la reducción de la hiperpigmentación cutánea, pero presentan un nivel de eficacia débil en comparación los agentes citados anteriormente.

Ácido ascórbico, también conocido como Vitamina C, es un agente antioxidante que afecta a la melanogénesis al reducir la dopaquinona. Al bloquear la oxidación del ácido 2- dihidrochinindol carboxil Además, impide la producción de los radicales libres y la absorción de los rayos ultravioleta. (7). Sin embargo, esta molécula se oxida rápidamente, es altamente inestable y no trabaja sola, por lo que esta usualmente combinada con extractos de regaliz y soya para aumentar la eficacia.(5)

Ácido kójico, es una molécula producida por *Aspergillus oryzae* y *Penicillium spp.* En concentración de 2%. Actúa como inhibidor de la tirosinasa por la quelación del cobre en el sitio activo de la enzima. (7)

Arbutina, en concentraciones de 0,5% a 3%, tiene como mecanismo de acción la inhibición de la tirosinasa y la maduración de los melanosomas. (7).

Ácido fítico, en concentraciones de 2% a 4%, actúa bloqueando la entrada de hierro y cobre en la formación de la melanina. (7).

Gigawhite, aclarante de la piel, actúa inhibiendo la actividad del melanocito; es usado al 5% y su actividad reduce el color y tamaño de las manchas; asociado con otros aclarantes aumenta su eficacia despigmentante. (7)

Formulaciones de combinación. Las combinaciones de agentes tópicos dobles y triples han demostrado ser las terapias tópicas más efectivas, en el tratamiento del melasma.

Terapias de combinación triple

Fórmula Kligman-Willis. Una de las formulaciones más exitosas consta de combinación triple de la tretinoína 0,05%, hidroquinona 4,0%, y un esteroide tópico, dexametasona. Parecen tener una mayor eficacia en el tratamiento de melasma facial que la hidroquinona sola o combinaciones de dos de los componentes. En un ensayo multicéntrico de ocho semanas con 260 mujeres tratadas con la crema de triple combinación o hidroquinona 4% en crema, el 70% de los participantes en el grupo de combinación triple experimentaron una desaparición total o parcial frente al 44 por ciento en el grupo de la hidroquinona sola (5). En otro estudio en el que fue valorada la terapia 0,1%

tretinoína, 5,0% de hidroquinona, y 0,1% dexametasona, en de la piel normal de varones negros adultos, se logró la despigmentación mediante la aplicación diaria durante 5 a 7 semanas de esta fórmula. La despigmentación no era posible cuando cualquiera de estos componentes se omitía. (21,5).

Hidroquinona al 4%, tretinoína al 0.05% y acetato de flucinolona al 0.01%.

Es otra combinación que ha demostrado gran efectividad, n fue inicialmente estudiada en un gran número de pacientes con melasma en un multicentro, randomizado a doble ciego en el que el uso de la triple terapia combinada por la noche comparada al uso de la terapia dual combinada que contenían hidroquinona más tretinoína, hidroquinona más flucinolona o tretinoína más flucinolona. Todos los pacientes usaron regularmente fotoprotección 30. Los investigadores encontraron que después de 8 semanas, 26.1% de pacientes utilizando terapia triple combinada lograron aclaramiento completo versus 9.5% de hidroquinona mas tretinoína, 1.9% para tretinoína más flucinolona y 2.5% de hidroquinona mas flucinolona. Sumado a esto, el 77% de la terapia triple combinada logro aclaramiento completo o casi completo comparado con un máximo de 46.8% de pacientes que lograron la misma meta con regímenes de solo dos combinaciones. (21).

Cuando se utiliza en combinación con tretinoína e hidroquinona en el tratamiento del melasma, el esteroide tópico suprime las funciones biosintéticas y secretoras de los melanocitos, lo que lleva a una respuesta temprana en el melasma. (5).

Esta sinergia entre los tres agentes tópicos, en última instancia, conduce a una disminución de la producción de melanina en un período de 8 semanas. (28). Una teoría detrás de la efectividad de esta combinación de agentes es que la tretinoína previene la oxidación de hidroquinona y mejora la penetración epidérmica mientras que el componente del esteroide tópico reduce la irritación de los otros dos ingredientes y disminuyen el metabolismo celular, que inhibe la síntesis de melanina. (21)

Terapias de combinación doble.

Hidroquinona 4,0% con ácido glicólico 10%.

antioxidantes, protectores solares y (Glyquin), esta combinación ha demostrado ser eficaz en la disminución del grado de pigmentación en pacientes con melasma. En un pequeño ensayo, 15 de 20 pacientes mejoraron con la aplicación dos veces al día del producto de combinación frente a 2

de 15 usando protector solar por sí sola. Irritación era un efecto secundario frecuente, pero resuelto con la aplicación de cremas hidratantes y cese temporal del tratamiento. (5).

Muchas otras formulaciones a base de hidroquinona están disponibles comercialmente. Pueden contener una variedad de agentes, tales como el ácido glicólico, antioxidantes, protectores solares de amplio espectro, retinol, y cremas hidratantes, ácido láctico y ácido ascórbico, N-acetil-4-S-cisteaminilfenol. Sin embargo, la eficacia de estos productos en el tratamiento del melasma no se ha evaluado adecuadamente en ensayos aleatorios. (5).

Terapia oral.

Pycnogenol.

Es un extracto estandarizado de la corteza del pino marítimo francés (*Pinus pinaster*), un conocido, potente antioxidante. Estudios in vitro muestran que Pycnogenol es varias veces más potente que la vitamina E y vitamina C. Además, recicla la vitamina C, la vitamina E se regenera y aumenta el sistema enzimático antioxidante endógeno. Pycnogenol protege contra la radiación ultravioleta (UV). Por lo tanto se investigó su eficacia en el tratamiento del melasma. 30 mujeres con melasma completaron un ensayo clínico de 30 días en los que se llevaron de un comprimido de 25 mg de Pycnogenol con las comidas tres veces al día, es decir, 75 mg Pycnogenol por día. Estos pacientes fueron evaluados clínicamente por parámetros como el índice de área melasma, el índice de intensidad pigmentaria y por sangre y de orina de rutina. Después de un tratamiento de 30 días, la superficie media melasma de los pacientes disminuyó en un 25,86 +/- 20,39 mm² (p <0,001) y la intensidad pigmentaria promedio disminuyó en 0,47 +/- 0,51 unidad (p <0,001). La tasa efectiva general fue del 80%. No se observó ningún efecto secundario. Los resultados de los parámetros de la sangre y análisis de orina al inicio del estudio y en el día 30 estuvieron dentro del rango normal. No se observaron efectos secundarios adversos durante el tratamiento. La tolerabilidad de la droga era buena y se consideró sistemáticamente segura basado en la evaluación de los parámetros bioquímicos y hematológicos, (31)

Proantocianidina:

Un estudio de diseño abierto de 12 japonesas mujeres con cloasma facial (melasma) investigado los efectos de proantocianidina de semillas de uva rico su extracto administrado por vía oral durante 6 meses. Tratamiento fue detenido durante 2 meses y luego 11 de los 12 los participantes recibieron tratamiento por un período adicional 5 meses. Los primeros 6 meses de extracto de semilla de uva tratamiento mostró mejoría o leve mejoría en 10 de 12 mujeres (83%, P < 0,01). Los tras 5 meses mostraron una mejoría o un ligero mejora en 6 de 11 participantes (54%, P < 0,01). (28).

El índice de melanina se redujo significativamente después de 6 meses de tratamiento ($P \leq 0,01$); también disminuyó en el final del estudio ($P \leq 0,05$) 0,60. Ambos de estos tratamientos requieren más estudios, sobre todo en forma de gran escala, ciego ECA, antes de que puedan ser recomendados como opciones terapéuticas. (28).

Tratamientos Láser

En la actualidad, han aparecido estudios científicos que demuestran efectividad de los láseres fraccionados y terapias basadas en la luz para el tratamiento del melasma. No obstante estas terapias se deben utilizar sólo en los casos refractarios y con extrema precaución, especialmente en pacientes con fototipos IV a VI. (30) Varios tipos de láseres se han utilizado para el tratamiento del melasma con resultados variables, incluyendo el de neodimio Q-switched: itrio-aluminio-granate (Nd: YAG) [71,72], láser de rubí Q-switched [73,74] láser combinado dióxido de carbono (CO₂) láser de alejandrita, Q-switched [69,75], erbio: YAG láser no ablativos 1550 nm, láseres fraccionales [76-81], y la luz pulsada intensa (IPL). (5).

La efectividad del láser se basa en la teoría de la fotodermólisis. Los mejores resultados se obtienen a través de la combinación de láser pulsado de CO₂ con el láser alejandrita Q-switch. El láser de CO₂ destruye los melanocitos y el láser de Alejandrita elimina el pigmento que queda en la dermis. El tratamiento del melasma con luz pulsada intensa, es una buena opción, en especial para el melasma epidérmico. (7).

Otros tratamientos

Peelings Químicos.

Aunque los peelings químicos pueden mejorar los desórdenes de la hiperpigmentación al remover la melanina no deseada, pueden causar también irritación, lo que puede llevar a hiperpigmentación postinflamatoria. Este efecto secundario es especialmente común en pacientes con tipos de piel más oscuros; por lo que, peelings o cualquier otro procedimiento que causen daño a la piel deben realizarse con extrema precaución en pacientes con melasma. (21).

Técnicas de camuflaje: Debido a que el melasma se produce normalmente en la cara, este trastorno puede ser emocional y psicológicamente devastador para los pacientes afectados. Técnicas de camuflaje pueden ser útiles en el tratamiento del melasma. El maquillaje mineral que contiene dióxido de titanio y óxido de zinc, funciona no sólo como una forma de encubrir la decoloración facial, sino también como un agente eficaz protección solar. (5). Deben evitarse maquillajes con componentes fototóxicos que exacerben la hiperpigmentación. Principalmente los

que contienen (ácidos grasos, contaminantes fotoactivos de aceites minerales, petrolato, cera de abejas, Sudán III, parafenilendiamina y perfumes) (6). Aunque algunos cosméticos contienen protección solar, protector solar (sin aceite) adicional se debe aplicar bajo el maquillaje de camuflaje. (5).

¿Suspender la Anticonceptivos Hormonal?

No existen evidencias de que la capacidad de estimular la melanogénesis por las hormonas sexuales sea limitada, por lo tanto una vez que han desarrollado las lesiones pigmentarias por acción de las formulaciones anticonceptivas estas deben suspenderse no hay indicación terapéutica de continuar con el tratamiento, solo en los casos en los que la paciente demande este tipo de anticoncepción, si usa un preparado anticonceptivo distinto al acetato de clormadinona se puede cambiar a este explicándole los riesgos de la progresión de la enfermedad inclusive con este preparado.

Discusión.

Existe una alta evidencia clínica de que la exposición exógena a las hormonas sexuales contenidas en los anticonceptivos hormonales y en la terapia de remplazo hormonal representa un factor desencadenante en el desarrollo y progresión del melasma en los individuos susceptibles a padecer esta enfermedad. Sin embargo los mecanismos de participación hormonal en la patogénesis de esta entidad a pesar de los avances recientes no han sido plenamente comprendidos, la apreciación histológica del aumento en la expresión de los receptores de estrógenos y progesterona en la piel afectada con melasma en comparación con la piel no afectada, es probablemente el hallazgo más significativo de la implicación de las hormonas sexuales en esta dermatopatía, no obstante los resultados son divergentes por lo que dificultan inferir si la expresión de los receptores de progesterona se ve modificada en las áreas lesionadas o no, dado que los datos disponibles son contradictorios. Por otra parte, existe una correlación clínica-patológica de que la hiperpigmentación facial aumenta y disminuye en cada fase del ciclo menstrual, con el embarazo y en el postparto, hallazgos que sugieren la participación de las hormonas ováricas en la inducción de la hiperpigmentación. Otros reguladores celulares, factores paracrinos y genéticos parecen estar **implicados** en la capacidad de las hormonas sexuales estimular la melanogénesis. No obstante son requeridas más evidencias que aclaren estos aspectos. Ha sido bien documentada la participación del componente estrógeno de los anticonceptivos hormonales en la estimulación de la melanogénesis, los resultados de las investigaciones parecen demostrar que la capacidad de esta hormona de inducir melasma no se ve

afectada por una reducción en su concentración dado que el melasma se desarrolló con la exposición de esta hormona a muy bajas dosis.

Un conflicto de resultados persiste en relación al papel de la progesterona en el desarrollo de la hiperpigmentación. Diferentes ensayos demostraron que la exposición a la progesterona exógena, aumento significativamente el número de pigmento melánico. Otros evidenciaron que elevadas dosis de progesterona reducen la cantidad total de la melanina presente en la piel a pesar de aumento el número de melanocitos. Apoya este resultado un análisis realizado en pacientes que desarrollaron melasma a expensas de ingerir un fármaco con capacidad de inhibir la síntesis de la progesterona sin modificar los niveles de estrógeno. A su vez el géstageno acetato de clormadinona demostró poseer la capacidad de inhibir la proliferación de los melanocitos y la estimulación de estos por el componente estrogénico.

Conclusiones.

Los datos disponibles son contradictorios, posiblemente debido a las diversas especies de los diferentes estudios, se requieren investigaciones adicionales sobre los efectos de estas las hormonas sexuales en la inducción del melasma para poder determinar si es posible un empleo seguro de las formulaciones hormonales de los preparados anticonceptivos en los sujetos con riesgo de padecer de hiperpigmentación.

Mensajes prácticos para el clínico que trabaja en anticoncepción.

1. Es importante explorar en la anamnesis sobre datos que le sugieran al clínico estar en presencia de una mujer con factores de riesgo de desarrollar melasma por los anticonceptivos hormonales por lo que debe precisarse en el interrogatorio la existencia de antecedentes de melasma en familiares de primera línea, si hay antecedentes genésicos, es importante conocer si presentó cloasma durante la gestación. En las pacientes nulíparas se puede interrogar si observa un aumento en la pigmentación de la piel en la fase premenstrual del ciclo. En todas las pacientes debe investigarse si han padecido melasma por anticonceptivos hormonales u otras drogas ya que en las pacientes que maquillan sus lesiones puede resultar difícil en la simple inspección observar las alteraciones pigmentarias. En las mujeres que presenten algún factor de riesgo de padecer melasma y demanden anticoncepción hormonal deben explicársele los riesgos y se puede indicar preparados combinados con acetato de clormadinona como componente del gestágeno. Indicándole que si observa la aparición de lesiones pigmentarias debe suspender la formulación y acudir a la consulta para la adopción de otro método protección de barrera hasta la que el médico indique la protección contraceptiva del nuevo método indicado.
2. En las pacientes con melasma en las que los preparados anticonceptivos son un riesgo en la exacerbación de las lesiones, se puede indicar cualquier otro método no hormonal.
3. En las pacientes menopáusicas las terapias de remplazo hormonal pueden ser sustituidas por otros tratamientos que reduzcan las sintomatologías asociadas al climaterio.
4. Ante una paciente que ha desarrollado las lesiones hiperpigmentarias la alternativa terapéutica más efectiva es la terapia tópica de triple combinación de hidroquinona mas treintona y Hidroquinona al 4%, tretinoína al 0.05% y acetato de flucinolona al 0.01%. Una elevada protección solar y evitar los factores desencadenantes.

Bibliografía

1. Wiedemann, C., Nägele, U., Schramm, G., and Berking, C. Inhibitory effects of progestogens on the estrogen stimulation of melanocytes in vitro. *Elsevier. Contraception* 2009; 80: 292–298.
2. World Health Organization. Medical eligibility criteria for contraceptive use. 4th ed. Geneva. 2009.
3. De la Cuesta B., Franco T., Iglesias G. Actualización en anticoncepción hormonal. *I.T del Sistema Nacional de Salud* 2011; 35,3: 75-87.
4. Grimes PE. Melasma: etiologic and therapeutic considerations. *Arch Dermatol.* 2005; 131:1453-7.
5. Sheth VM, Pandya AG. *J Am Acad Dermatol* 2011; 65, 4: 689-714.
6. Herrera E., Sánchez P., Herrera-Acosta E., Melasma y Cloasma., 15. *Dermatopatología: Correlación Clínico - patológica.* España Grupo Menarini. 74-77
7. Sanchez L. Melasma., *Dermatol Perú* 2013; 23: 1-2
8. Young Kang, H.; Ortonne, J.P.: Melasma update. *Actas Dermosifiliogr* 2009; 100 (Supl 2): 110-113.
9. Ingber A., *Hyperpigmentation and Melasma Obstetric Dermatology.*, Springer-Verlag Berlin Heidelberg (2009)
10. Montaudié H., Bertolotto C., Ballotti R., Passeron T., *Fisiología del sistema pigmentario. Melanogénesis.* Elsevier 2014.
11. Young Lee A. Pigment cell melanoma. *J. International Federation of Pigment Cell Societies.* 2015; 28: 648–660.

12. Pelletier, G., and Ren L. Localization of sex steroid receptors in human skin. *Histol. Histopathol.* 2004; 19: 629–636.
13. Lieberman, R., and Moy, L. Estrogen receptor expression in melasma: results from facial skin of affected patients. *J. Drugs Dermatol.* 2008; 7: 463–465.
14. Jang, Y.H., Lee, J.Y., Kang, H.Y., Lee, E.S., and Kim, Y.C. Oestrogen and progesterone receptor expression in melasma: an immunohistochemical analysis. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2010; 24: 1312–1316.
15. Jee, S.H., Lee, S.Y., Chiu, H.C., Chang, C.C., and Chen, T.Y. Effects of estrogen and estrogen receptor in normal human melanocytes. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1994; 199: 1407–1412.
16. Tamega Ade, A., Miot, H.A., Moc_o, N.P., Silva, M.G., Marques, M.E., and Miot, L.D. Gene and protein expression of oestrogen-b and progesterone receptors in facial melasma and adjacent healthy skin in women. *Int. J. Cosmet. Sci.* 2015; 37: 222–228.
17. Jian, D., Jiang, D., Su, J., Chen, W., Hu, X., Kuang, Y., Xie, H., Li, J., and Chen, X. Diethylstilbestrol enhances melanogenesis via cAMP-PKA-mediated up-regulation of tyrosinase and MITF in mouse B16 melanoma cells. *Steroids.* 2011; 76: 1297–1304.
18. Kim, N.H., Cheong, K.A., Lee, T.R., and Lee, A.Y. PDZK1 Upregulation in estrogen-related hyperpigmentation in melasma. *J. Invest. Dermatol.* 2012; 132: 2622–2631.
19. Maeda K, Naganuma M, Fukuda M, Matsunaga J, Tomita Y. Effect of pituitary and ovarian hormones on human melanocytes in vitro. *Pigment Cell Res* 1996; 9: 204-12.
20. Perez M, Sanchez JL, Aguilo F. Endocrinologic profile of patients with idiopathic melasma. *J Invest Dermatol* 1983; 81: 543-5.

21. Crespo G., Patricia A. Actualización en el tratamiento del Melasma. Monografías en internet.
<http://www.semcc.com/master/files/Melasma%20%20Dras.%20Crespo%20y%20Zuniga.pdf>
22. Zuluaga Á., Fernández S., López M., Builes Á., Manrique R., Jiménez S., González M., Lotero M., Quiroz L., Uribe C., Jaramillo C., Lopera M., Navarro M. Adelaida M., Mantilla M., Castaño O., Osorio L., Aristizábal A. Factores de riesgo para el melasma. *Med Cutan Iber Lat Am* 2007;35(4):178-184.
23. Sehgal V., Verma P., Srivastava G., Aggarwal A., Verma S. Melasma: Treatment strategy. *Journal of Cosmetic and Laser Therapy*, 2011; 13: 265–279.
24. Resnik S. Melasma induced by oral contraceptive drugs. *JAMA* 1967; 199: 601-5.
25. Norimoto H., Yomoda S., Fujita N., Tohno h., Michihara Seiwa., Kannari M., and Toshiki Okubo. Effects of (keishibukuryoganryokayokuinin). (gui-zhi-fu-ling-wanliao-jia-yiyiren) on the Epidermal Pigment Cells from DBA/2 Mice Exposed to Ultraviolet B (UVB) and/or Progesterone. *The Pharmaceutical Society of Japan* 2011: 131: 1613-1619.
26. Bischitz, P., Snell S., A study of the melanocytes and melanin in the skin of the male guinea-pig. *J. Anat. (Lond.)* 1959; 93: 233—245.
27. Snell R. S. Further observations on the effect of progesterone on the activity of melanocytes in the skin, *Zeitschrift ffir Zeliforschung*. 1962; 57, 818-826.
28. Gupta A., Gover M., Nouri K., MD, and Taylor S. The treatment of melasma: A review of clinical trials. *J Am Acad Dermatol* 2006; 55: 1048-65.
29. Rendon M., Berneburg M, Arellano I., Mauro Picardo M, Raton B, Treatment of melasma. *J Am Acad Dermatol* 2006; 54: 272-281.

30. Pandya A, Berneburg M, Ortonne J-P, Picardo M. Guidelines for clinical trials on melasma. *Br J Dermatol* 2007; 156(suppl 1): 21-8.
31. Ni Z, Mu Y, Gulati O. Treatment of melasma with Pycnogenol. *Phytother Res* 2002; 16: 567-71.
32. Vachtenheim J., Jan Borovansky J., Transcription physiology of pigment formation in melanocytes: central role of MITF. *Experimental Dermatology*, 2010; 19: 617–627.
33. Hassan I., Kaur I, Sialy , and. Dash RJ. Hormonal Milieu in the Maintenance of Melasma in Fertile Women. *The Journal of Dermatology*. 1998; 25: 510-512.