

## HIPERPIGMENTACIÓN (MANCHAS) Y FOTOENVEJECIMIENTO (FOTODAÑO) CUTÁNEOS

### Concepto

La **hiperpigmentación de la piel** se manifiesta fundamentalmente como manchas cutáneas oscuras. En la mayor parte de los casos supone una alteración de carácter benigno, que cursa con un oscurecimiento de la piel que es cosméticamente inaceptable para algunas personas. Este tipo de manchas suelen implicar un leve oscurecimiento de la piel, que en ningún caso debe ser confundido con los "lunares" u otras formaciones intensamente oscuras que, de carácter benigno o maligno, pueden afectar a la piel.

Adicionalmente, la piel puede experimentar un conjunto de alteraciones en la estructura, función y apariencia, como resultado de la exposición prolongada o repetida a la radiación ultravioleta (UV) del sol o a otras fuentes ultravioletas. Este proceso es conocido como **fotoenvejecimiento cutáneo**, fotodaño o dermatoheliosis. La hiperpigmentación cutánea se puede manifestar de muy diversas maneras. La más común y, probablemente más deseada, es el propio bronceado, producido como consecuencia de un oscurecimiento generalizado y homogéneo de la piel, que permite adquirir una tonalidad morena estéticamente muy apreciada por muchas personas.

Sin embargo, cuando el oscurecimiento de la piel no es homogéneo y se manifiesta en forma de manchas de mayor o menor tamaño, son muchas las personas que desean eliminar tales manchas o, al menos, reducir el contraste con el resto de la piel. Al margen del bronceado, natural o artificial, las principales manifestaciones de hiperpigmentación cutánea benigna de la piel son:

- **Hiperpigmentación postinflamatoria**: Es la causa más común de hiperpigmentación y suele aparecer tras ciertos procesos que implican una irritación o inflamación de la piel, como por ejemplo un episodio de acné.
- **Melasma** (cloasma): Se manifiesta como placas de pardo-oscuras, bien delimitadas, simétricas, localizadas en la cara (generalmente en la frente, las sienes y las prominencias malares). Suele afectar a mujeres gestantes, de ahí que también se le conozca como "máscara del embarazo", y a aquellas que usan anticonceptivos hormonales. No obstante, también puede aparecer en mujeres no gestantes y en varones de piel oscura. La hiperpigmentación asociada a la gestación desaparece lentamente y de forma incompleta después del parto o cuando se interrumpe el uso o la producción de estrógenos.
- **Pecas** (efélides): Las pecas son pequeñas áreas cutáneas muy repartidas en la piel en la que los melanocitos son más activos, provocando una coloración más intensa que la circundante. Se producen más habitualmente en personas de piel muy clara, especialmente durante la infancia y adolescencia, como consecuencia de una reacción defensiva de la piel frente a la radiación ultravioleta.
- **Lentigo solar**: Son manchas oscuras de color marrón, de 1 a 3 cm de diámetro que se producen en pieles expuestas de forma reiterada al sol. Es típico de las personas de edad avanzada, ya que es un fenómeno de carácter aditivo, y es mucho más común en personas que desarrollan sus actividades cotidianas al aire libre (agricultores, etc). En ocasiones reciben el nombre de "manchas hepáticas" y, en contraste con las pecas y el melasma, no desaparecen durante el invierno, sino que persisten durante todo el año.

Por su parte, los cambios asociados al fotoenvejecimiento se superponen a los causados por el propio envejecimiento cronológico y, por ello, es difícil separar ambos procesos, siendo responsables ambos, en diversa medida, de la mayor parte de las condiciones no deseadas de la apariencia de la piel.

La piel envejecida que ha sido protegida de la exposición al sol suele ser delgada y,

aunque haya perdido parte de su elasticidad, por lo demás casi no presenta manchas y su tacto es suave. Frente a ello, la piel fotoenvejecida, como la de cara, orejas, cuello, manos y antebrazos, presenta arrugas finas y profundas (más de 1 mm), asperezas, laxitud, color amarillento, hiperpigmentación moteada (decoloración desapareja de la piel) y telangiectasia (vasos sanguíneos dilatados).

### **Epidemiología**

La aparición de manchas cutáneas afecta prácticamente a la totalidad de las personas mayores, aunque la extensión, intensidad, zona corporal y edad de aparición puede variar en grado notable. Concretamente, más del 90% de las personas caucásicas de más de 50 años presenta manchas cutáneas. Los dermatólogos españoles estiman que el 63% de las manchas se debe al sol y el 13% al proceso de envejecimiento, según un estudio publicado en 2001.

Sin embargo, el fotoenvejecimiento puede afectar a personas cronológicamente jóvenes y, en este sentido, en un estudio australiano de 1999 se observaron cambios en la textura de la piel por fotoenvejecimiento de moderado a grave en el 72% de los hombres y el 47% de las mujeres de menos de 30 años de edad.

La incidencia de fotoenvejecimiento en las poblaciones europeas y norteamericanas con tipos de piel I, II y III de la clasificación de Fitzpatrick es del 80-90%. Sin embargo, en la piel asiática, las arrugas no se perciben fácilmente hasta cerca de los 50 años de edad, e incluso luego la gravedad no es tan acentuada como en la piel blanca de edad similar. Los asiáticos y los caucásicos presentan diferentes fenotipos de fotoenvejecimiento; de hecho, en chinos y japoneses, el fotoenvejecimiento aparece principalmente mediante lesiones pigmentadas oscuras, tales como lentigos actínicos y queratosis seborreicas pigmentadas de superficie plana, siendo las arrugas son un problema menor. Hay poca información para la piel negra (fototipos V y VI), aunque parece que el fotoenvejecimiento es un problema menor para las personas negras.

### **Etiología**

Los pigmentos responsables del color natural de la piel son la hemoglobina (en sus formas oxidada y reducida), los carotenoides y, especialmente, la melanina. La melanina es sintetizada en unas células especializadas de la piel, denominados, melanocitos, a través de un proceso bioquímico que es catalizado principalmente por el enzima *tirosinasa*

En realidad, hay dos tipos de melanina:

- **Eumelanina**: La principal responsables del color de la piel, de los ojos (iris) y del pelo. Su tono es marrón, tanto más intenso cuanto mayor es su producción, que está regulada genéticamente, aunque puede influirse por acción del sol (exposición a la radiación ultravioleta).
- **Feomelanina**: Presente en los individuos de piel muy clara, a los que proporciona un tono rojizo o anaranjado al pelo. Suelen ser personas de ojos claros (verdes, especialmente) y las formaciones pecosas son muy habituales, en ocasiones extensas, siempre en zonas de cuerpo expuestas al sol en algún momento.

Básicamente, las alteraciones de la pigmentación cutánea son provocadas a través de tres mecanismos:

- Aumento o disminución de la producción de melanina por los melanocitos.
- Aumento o disminución del número de melanocitos.
- Localización anormal de la melanina o de los melanocitos dentro de la dermis.

El aumento en el depósito de melanina se puede deber a alteraciones hormonales (enfermedad de Addison, embarazo, uso de anticonceptivos orales). La hiperpigmentación también se puede producir por el depósito de hierro, en la hemocromatosis, o de plata (argiria), por trastornos del metabolismo de los pigmentos (porfiria cutánea tarda), así como en cuadros de deficiencia vitamínica de tipo B (pelagra, etc), escler-

rodermia y acantosis.

Al margen de los ya comentados estrógenos y anticonceptivos hormonales, existe un buen número de medicamentos capaces de producir reacciones de hiperpigmentación cutánea. Entre ellos cabe destacar a:

- Amiodarona.
- Betaxolol.
- Bleomicina.
- Carotenoides (betacaroteno, especialmente).
- Ciclofosfamida.
- Cloroquina y otros agentes antimaláricos.
- Fenotiazinas (clorpramazina, etc)
- Minociclina.
- Progesterona.
- Quinidina.
- Selenio, disulfuro.

Las causas del fotoenvejecimiento también son multifactoriales. La incidencia del fotoenvejecimiento depende, además de la edad cronológica, del sexo, del fototipo y color de la piel, y de la ubicación geográfica. Esencialmente, las pieles más claras y menos pigmentadas tienen mayor riesgo de fotoenvejecimiento y de otros problemas de piel provocados por el sol, incluidas las diversas formas de cáncer cutáneo.

La exposición excesiva a la radiación ultravioleta, por ejemplo, al tomar sol, contribuye a que se produzcan efectos adversos como quemaduras solares y supresión de la inmunidad celular a corto plazo, y fotoenvejecimiento y cáncer de piel a largo plazo. En los hombres, el fotoenvejecimiento se asocia con ocupaciones y actividades al aire libre. También existe una asociación entre el grado de tabaquismo y las arrugas faciales tanto en hombres como en las mujeres. Se ha demostrado que el tabaquismo causa una disminución aguda en el flujo sanguíneo capilar y arteriolar en la piel, lo que quizás daña los componentes del tejido conectivo que son importantes para mantener la integridad de la piel. En las mujeres posmenopáusicas, se considera que la deficiencia de estrógenos es un factor importante que contribuye a la formación de arrugas.

## **Tratamiento**

La incidencia de los riesgos cutáneos de la radiación ultravioleta, tanto a corto como a largo plazo, se puede reducir hasta en un 80% durante la vida de una persona, si se aplican adecuadamente filtros solares sobre la piel desde los seis meses hasta los 18 años de edad.

Aunque antes se creía que el envejecimiento de la piel y el fotoenvejecimiento eran irreversibles, actualmente se considera que algunos preparados tópicos y procedimientos quirúrgicos pueden mejorar el daño de la piel relacionado con la edad. Es más, en muchos casos, las áreas afectadas por hiperpigmentación cutánea recuperan su tono normal de forma espontánea al cabo de unas semanas o meses tras haber aparecido. En general, cuanto más extensa y profunda sea la zona afectada tanto más complicado y largo será el tratamiento preciso.

Lo más importante del tratamiento de la hiperpigmentación cutánea es evitar una exposición prolongada al sol. Existe una considerable variación individual a la respuesta al tratamiento, aunque en general la mayoría de los pacientes responden de forma satisfactoria a algunos de los tratamientos. No obstante, es frecuente requerir largos períodos de tratamientos (hasta un año, en ocasiones) e incluso la combinación de varios medicamentos para alcanzar un éxito cosméticamente aceptable.

Los fármacos más empleados son:

- **Hidroquinona**: Constituye el tratamiento más tradicional de la hiperpigmentación cutánea, hasta el punto de que se incluyó durante algún tiempo en ciertos cosméticos, aunque actualmente se ha restringido tal uso. Se utiliza habitual-

mente en concentraciones del 2%, ya que con concentraciones superiores (hasta un 5%) pueden producirse alteraciones de la pigmentación cutánea y otros efectos adversos más serios, aunque eventualmente los resultados terapéuticos pudieran ser superiores. La hidroquinona tiene un mecanismo de acción complejo, aunque primariamente actúa inhibiendo la *tirosinasa*. Como consecuencia de ello, provoca una alteración de los melanosomas, lo que puede ocasionar un descenso de la producción o un incremento de la degradación de estos orgánulos, o ambos procesos al tiempo. Además, es capaz de producir efectos necróticos sobre los melanocitos. La hidroquinona interfiere sólo con la formación de nueva melanina, por lo que el efecto despigmentante es sólo temporal y no inmediato, ya que la producción de melanina se reactiva cuando se interrumpe el tratamiento.

- Corticosteroides: Se emplean preparados de baja potencia, generalmente en asociación con otros tratamientos, con el fin de reducir los efectos adversos. Concretamente, asociados a hidroquinona incrementan la eficacia y la irritación de ésta. Los corticosteroides tienen un leve efecto inhibitor de la *tirosinasa*.
- Derivados de la vitamina A: Los retinoides producen efectos biológicos como consecuencia de la modificación de la expresión del ADN celular tras la unión con receptores nucleares específicos (RAR y RXR); tras esta unión se altera la diferenciación y proliferación celular.
  - El tretinoíno o ácido trans-retinoico (forma ácida de la vitamina A), aplicado en forma tópica, resulta especialmente efectivo en el tratamiento de la hiperpigmentación postinflamatoria en el lentigo asociado a fotoenvejecimiento. Actúa inhibiendo la producción de melanina. Es algo irritante para la piel, aunque actualmente se dispone de preparaciones aceptables. Se aconseja comenzar con preparados poco concentrados (0,025%), aumentando la frecuencia de aplicación y la concentración del preparados de forma paulatina (cada dos semanas), según el nivel de tolerancia. Puede usarse en combinación con hidroquinona y/o corticosteroides. Por otro lado, el tretinoíno mejora los cambios de la piel (arrugas finas y profundas, asperezas, pecas y pigmentación) asociados con la exposición prolongada al sol. Las mejorías más importantes se obtienen con las concentraciones más elevadas de tretinoína, aunque a expensas de una mayor irritación local.
  - También tazaroteno (un retinoide sintético) e isotretinoíno (ácido cis-retinoico) son eficaces en pieles fotoenvejecidas en la cara, pero también a expensas de la irritación de la piel. La efectividad de tretinoíno al 0,05% es equivalente a los efectos del tazaroteno al 0,05% y al 0,1%.
- Acido azelaico: Se emplea en concentraciones del 20%. Constituye uno de los tratamientos más modernos, siendo especialmente utilizado en los cuadros de hiperpigmentación postinflamatoria. Inhibe la *tirosinasa* y entre sus ventajas puede citarse que no provoca fotosensibilidad ni cambios residuales en la piel. Sus efectos son aditivos con los de la tretinoína. En este sentido, se ha sugerido que el empleo más racional de esta combinación implicaría, la utilización del ácido azelaico por las mañanas y la tretinoína por las noches.
- Alfa hidroxiaácidos: Los más empleados son los ácidos láctico y glicólico, en concentraciones del 8% al 15%. Se emplean fundamentalmente en hiperpigmentación postinflamatoria, lentigo y melasma. Estos ácidos actúan alterando la cohesión de las células córneas, favoreciendo la descamación y la dispersión de los gránulos de melanina. Suelen requerir tratamientos muy prolongados. Por su parte, es dudosa la efectividad de los hidroxiaácidos en pieles fotoenvejecidas.
- Acido tricloroacético: Es empleado fundamentalmente en lentigo solar, en concentraciones muy variadas que van desde el 15% hasta el 75%. Tiene un efecto descamante y se emplea en ocasiones asociado al ácido láctico y al ácido salicílico. No se aconseja su uso en pacientes con piel oscura, ya que puede provocar

- un efecto descamante más intenso.
- Nitrógeno líquido: Produce resultados especialmente buenos en casos refractarios, ya que los melanocitos son especialmente sensibles al frío. Sin embargo, debe tenerse en cuenta que puede dar lugar a la pérdida permanente de color en la zona tratada.
  - Láser: Es un tratamiento altamente eficaz y además no produce ninguna coloración anormal en el área tratada. El más empleado en esta indicación es el de CO<sub>2</sub>. Hay datos clínicos que demuestran una importante mejoría en las arrugas del labio superior. Se considera igualmente eficaz a la dermoabrasión, aunque parece que el láser produce más irritación (eritema).
  - Otros despigmentantes: Se están desarrollando nuevos principios activos despigmentantes, con el objetivo de evitar inactivar completamente los melanocitos o destruirlos, puesto que interesa mantener su función protectora de la radiación UV. Estos nuevos productos centran su acción en retrasar el proceso de melanogénesis, para obtener una pigmentación más clara que comporte un tono de piel más claro, reforzando de esta manera el control de la migración de la melanina a través de las capas de la epidermis. En este sentido, algunos de estos nuevos productos son:
    - Undecilenoil fenilalanina (Sepiwhite MSH®): La naturaleza anfifílica de este compuesto le permite penetrar hasta las capas basales de la epidermis, donde actúa como antagonista de la melanotropina, o alfa-MSH, impidiendo tanto la fijación de la hormona como la consiguiente cascada de reacciones: inhibición de la adenilciclase, de la concentración de AMPc intracelular, de la proteincinasa A y de la fosforilación de la tirosinasa, que deja de ser activa. Su acción despigmentante es más rápida que la de agentes como la hidroquinona, como consecuencia de que la cinética de este activo es probablemente más rápida y le permite alcanzar antes la capa basal, lo que deja tiempo para la diferenciación de los queratinocitos, que estarán menos cargados de melanosomas.
    - Melanostatina-5 (nonapeptido-1): se trata de un péptido sintético constituido por 9 aminoácidos (arginina-lisina-metionina-dfenilalanina-fenilalanina-prolina-prolina-dtriptófano-valina), que inhibe la actividad de la hormona melanotropina o alfa-MSH. En melanocitos humanos tipo S91, ha demostrado la reducción de los niveles de AMPc y la capacidad de antagonizar la actividad tirosinasa inducida por alfa-MSH. También ha demostrado la inhibición de la melanina inducida por la hormona alfa-MSH, lo que comporta la reducción de la hiperpigmentación cutánea.

## Valoración

Aunque el fotoenvejecimiento ni la aparición de manchas cutáneas no pueden ser consideradas como enfermedades que requieran una intervención inmediata, cada vez es más frecuente la preocupación por el aspecto físico y en especial por el aspecto de envejecimiento prematuro, lo que afecta la calidad de vida de las personas. En algunos casos, la preocupación por la apariencia física puede dar lugar a dificultades en las relaciones interpersonales, la capacidad de trabajar y la autoestima. En sociedades donde la población en proceso de envejecimiento está en aumento y el mantenimiento de una apariencia joven tiene mucho valor, existe un deseo creciente de obtener intervenciones que mejoren los signos visibles del envejecimiento. Antes de plantear el uso de algún tratamiento despigmentante, es muy importante hacer una serie de consideraciones previas, fundamentalmente dirigidas a excluir (o reducir al máximo) el riesgo de que pueda pasar desapercibida por el paciente una patología más grave que una simple mancha cutánea.

Son numerosas las enfermedades que pueden cursar con signos de hiperpigmentación. Entre las más notables pueden destacarse:

- Patologías cutáneas:
  - Liquen plano, erupciones fijas producidas por medicamentos, etc.
  - Tumores benignos: Nevos (lentigos, junturales, compuestos, intradérmicos, o con halo).
  - Tumores malignos: Melanomas (de tipo lentigo maligno, de extensión superficial, etc), acantosis nigricans.
- Patologías sistémicas: Enfermedad de Addison, esclerodermia, hemocromatosis, porfiria cutánea tarda, cirrosis biliar, etc.
- Síntomas aislados o formando parte de síndromes o enfermedades: El prurito intenso puede asociarse con procesos de hiperpigmentación, ya que suele ir acompañado de un rascado persistente. A su vez, éste puede provocar enrojecimiento y la aparición de lesiones cutáneas en las líneas de rascado, que pueden dificultar la valoración de la enfermedad subyacente. El rascado y el frotamiento prolongados pueden provocar también hiperpigmentación. Sea como fuere, el prurito intenso se puede asociar a enfermedades de la piel o a enfermedades sistémicas.
  - Cutáneas: Escabiosis, pediculosis, picaduras de insectos, urticaria, dermatitis atópica, herpetiforme y de contacto, liquen plano y miliaria. La sequedad de la piel, especialmente frecuente en los ancianos, puede producir un picor generalizado intenso.
  - Sistémicas: Enfermedades obstructivas de la vía biliar, uremia, linfomas, leucemias y policitemia vera. Raramente el prurito tiene un origen psicógeno.
  - Embarazo: En especial en los últimos meses de la gestación.
  - Medicamentos: Barbitúricos y salicilatos.

De acuerdo con lo anterior, el farmacéutico deberá comprobar cuidadosamente las características de las manchas cutáneas y valorar las circunstancias específicas del paciente. Específicamente, la presencia de una o varias de las siguientes circunstancias hacen exigible reconducir al paciente hacia la consulta del dermatólogo, para que éste pueda realizar el correspondiente diagnóstico médico.

- Aspecto general de las manchas:
  - Bordes muy definidos, lineales o dentados.
  - Elevación de la piel.
  - Dureza o rigidez de la piel.
  - Signos de inflamación en la piel circundante.
- Coloración de las manchas:
  - Tonalidades intensas (diferencia muy marcada de intensidad con respecto al resto de la piel).
  - Coloración violácea o azulada.
  - Tonos blancos, azulados o rojos en la piel circundante.
- Distribución de las manchas en la piel:
  - Presencia de manchas aisladas.
  - Localización en áreas cutáneas no expuestas al sol.
  - Distribución simétrica (en los dos brazos, en las dos piernas, etc).
  - Localización en zonas flexoras de las articulaciones o en los puntos de presión de la piel (protuberancias óseas).
- Evolución de las manchas cutáneas: Cambios recientes en el tamaño, forma o color.
- Otros síntomas asociados:
  - Prurito intenso, especialmente si es generalizado.
  - Vesículas o ampollas en zonas expuestas al sol.
  - Areas de vitiligo (blanquecinas, sin coloración) en otras zonas de la piel.
  - Costras y cicatrices.

Una vez excluidos las manifestaciones anteriores, es importante investigar potenciales causas evitables, como el consumo de ciertos medicamentos (indicados ante-

riormente) y las pautas de exposición al sol.

La **hidroquinona** debe administrarse en pequeñas cantidades dos veces al día sobre la mancha cutánea, evitando otras zonas. Puede requerirse varias semanas o meses de tratamiento, aunque en ningún caso se debe emplear durante más de seis meses. Si no se observa mejoría tras dos meses de tratamiento, éste se deberá interrumpir y es aconsejable que un dermatólogo valore la situación clínica.

Para evitar que se produzca la repigmentación de las manchas, debe protegerse del sol la zona tratada de la piel durante y después del tratamiento, mediante un filtro solar de alto factor de protección (al menos 15) o cubriendo la zona con ropa.

No debe aplicarse hidroquinona sobre heridas abiertas, mucosas, piel eczematosa o irritada, o quemaduras. No debe emplearse en niños menores de 12 años, debido a la falta de datos de seguridad y eficacia en este tipo de pacientes.

Es importante informar al paciente que se lave las manos con jabón y agua abundante después de aplicarse el producto, ya que la hidroquinona puede provocar manchas marrones en las uñas.

En algunas personas pueden producirse reacciones de hipersensibilidad a la hidroquinona. Para evitarlas, es aconsejable hacer una prueba de sensibilidad antes de comenzar el tratamiento, aplicando una pequeña cantidad del producto en la parte interna del antebrazo durante al menos 24 horas.

### **Medicamentos sin receta empleados en despigmentación y fotoenvejecimiento**

<b>Composición</b>	<b>Medicamentos</b>
<b>Hidroquinona 2%</b>	Hidroquildaude, Hidroquinona Isdin, Licostrat, Melanasa, Nadona
<b>Acido azelaico</b>	Finacea (15%) Skinoren (20%), Zeliderm (20%).
<b>Hidrocortisona</b>	Hidrocisdin, Hidrocortisona Pensa, Scalpin capilar, Schericur
<b>Acido láctico 12%</b>	Keratisdin