



ACTAS Derma-Sifiliográficas

Full English text available at
www.elsevier.es/ad



ARTÍCULO DE OPINIÓN

Melanotan

Melanotan

L. Mahiques-Santos

Servicio de Dermatología, Hospital de Manises, Manises, Valencia, España

Estar moreno está de moda en la sociedad actual. Se asocia a una imagen de bienestar y salud. Además, basta con mirar los carteles publicitarios o las series de moda para ver el modelo físico que se asocia al éxito o a la fama, en el que el bronceado está presente. Pero esto no ha sido siempre así; estar moreno es una moda de los últimos dos tercios del siglo xx. Mientras que en el siglo xix el bronceado se asociaba a la idea de gente trabajadora del campo u obreros, la burguesía y nobleza presentaban unas pieles pálidas acorde con su situación socioeconómica y actividad social. Durante el siglo xx se invirtieron estos términos y el que no estaba bronceado era el que no se podía costear unas vacaciones. Cuanto más moreno y más tiempo durante el año, mejor. En las distintas revistas del corazón se podía ver a la gente influyente del momento disfrutando de sus prolongadas vacaciones en playas paradisíacas y sus pieles morenas... Esta actitud tuvo un natural reflejo en la población general, aumentando el turismo en busca de sol. Con el paso de los años y el avance de la ciencia se ha demostrado lo perjudicial que puede ser esta moda, con el consabido fotoenvejecimiento y aumento de distintas neoplasias cutáneas. Esta circunstancia ha condicionado que, sin abandonar la búsqueda del ansiado bronceado, distintos sectores de la población busquen métodos alternativos para conseguirlo. En el presente número el Dr. Hueso y colaboradores relatan un caso del uso de una sustancia de forma ilegal para conseguir aumentar la producción de melanina. A continuación me centraré en el melanotan, motivo de este artículo.

¿Qué es el melanotan?

El melanotan (MT) es un análogo sintético de la α -MSH, hormona que pertenece al grupo de las melanocortinas,

moléculas de naturaleza peptídica que poseen distintas funciones en el organismo¹. La α -MSH, uniéndose a distintos receptores de la melanocortina (MR), produce varios efectos:

1. Aumento de la melanogénesis mediante la unión al MR1 que produce estimulación de distintas enzimas, incluyendo a la tirosinasa. Además parece que estimula la proliferación melanocítica¹⁻³.
2. Erecciones y aumento de la estimulación sexual mediante su unión al MR3 en el sistema nervioso central. A diferencia del sildenafil, un inhibidor de la fosfodiesterasa III que produce erecciones mediante un efecto a nivel periférico, no requiere estimulación sexual y su efecto es más duradero⁴.
3. Disminución del apetito. El efecto anorexígeno se produce mediante su unión al receptor MR4 a nivel central, y al MR2 a nivel periférico, también parece que puede tener efecto sobre la lipólisis mediante su unión al receptor MR5⁴.
4. Efectos inmunomoduladores. Parece que disminuye la respuesta inflamatoria e inmune del organismo⁴.
5. Efectos sobre el sistema cardiovascular de tipo vasopresor, con un aumento de la presión vascular⁴.
6. Cambios en el comportamiento. Los efectos en este campo son muy variables y afectan al aprendizaje, la atención y la coordinación psicomotriz, y modifican el comportamiento sexual y alimentario⁴.

Hay 2 moléculas sintetizadas de melanotan¹⁻⁶:

- Melanotan I ([Nle4-D-Phe7]- α -MSH) es un péptido lineal de 13 aminoácidos en el que el cuarto aminoácido, metionina, es sustituido por norleucina, y el séptimo aminoácido, L-fenilalanina, es sustituido por D-fenilalanina. Esta molécula es más resistente a la degradación que

Correo electrónico: laura.mahiques@aedv.es

su análogo natural, y eso hace que el estímulo producido sobre su receptor, principalmente el MR1, sea más potente.

- Melanotan II (Ac-Nle-[Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Lys]-a-MSH-NH₂) es una variante más corta con un anillo lactámico que, al igual que la anterior, es más potente que la α -MSH natural, pero además posee más efectos secundarios por ser menos receptor-específica. Esta molécula produce, además del aumento de la melanogénesis, disminución del apetito y aumento de la potencia sexual.

¿Qué usos médicos tiene o puede tener el melanotan?

Las dos moléculas, MTI y MTII, se desarrollaron en un principio para investigar sus efectos sobre la producción de melanina y conseguir un aumento en la fotoprotección natural que confiere esta sustancia. Ambas se mostraron efectivas en el aumento de melanina en los individuos que se las inyectaron y, además, el tipo de melanina que se producía era eumelanina (que confiere más protección a las células que la feomelanina)¹⁻³. Pero el MTII producía además, como efecto secundario, erecciones penéneas. Esto hizo que se abandonara la investigación del MTII en fotoprotección y se centrara solo en el MTI, más selectivo de la melanogénesis. Pero el MTII no desapareció, sino que pasó a otro campo de la investigación: el de la impotencia sexual¹. Así, encontramos que las dos moléculas han avanzado en distintos aspectos:

- El MTI (SCENESSE, Clinuvel Pharmaceuticals Ltd) está siendo estudiado en ensayos clínicos en fase II/III en el campo de la fotoprotección, tanto de cáncer de piel no melanoma como de otras dermatosis fotoinducidas (protoporfiria eritropoyética, urticaria solar y erupción lumínica polimorfa). Sus resultados parecen ser prometedores⁷.
- El MTII fue sustituido por una molécula de administración intranasal (PT-141, Palatin Technologies Cranbury, NJ: palatin.com), que se estudió en la impotencia sexual. Se vio que producía erecciones por un mecanismo central, distinto a sildenafil, y además generaba erección duradera e independiente del estímulo sexual en un 80% de los pacientes no respondedores a sildenafil. Pero la molécula, aunque prometedora, no llegó a salir al mercado por la aparición en varios pacientes de hipertensión arterial. Actualmente esta misma compañía está estudiando su uso en el shock hemorrágico².

Hay que apuntar respecto a estas moléculas que, aunque hay estudios que defienden que no aumentan el riesgo de melanoma, sus efectos a largo plazo no están bien caracterizados y existen reservas por su efecto sobre el aumento de proliferación de melanocitos y la disminución en la respuesta inflamatoria e inmune.

¿Qué uso se le está dando al melanotan en la población general?

El caso presentado por el Dr. Hueso y colaboradores ha puesto en evidencia la existencia de un mercado ilícito de

melanotan. Se vende a través de páginas web que lo presentan bajo el sobrenombre de «droga Barbie» por sus efectos en el bronceado, anorexígenos y de aumento de la potencia sexual, así como a través de usuarios de gimnasios entre los que al parecer —además de otras muchas sustancias— se ha hecho muy popular.

En la literatura científica ya hay casos descritos del uso ilegal de estos fármacos en distintos países y de la inducción de nevus eruptivos⁸⁻¹⁰, un melanoma (aunque no se puede establecer una relación causal) y el cambio en la apariencia de nevus preexistentes⁸⁻¹⁰. Hasta ahora no se había descrito ningún caso en España, pero el artículo publicado en esta revista demuestra que ya ha llegado a nuestro país y, al parecer, su uso es bastante frecuente en determinados sectores de la población, entre los que se incluirían los usuarios de gimnasios y centros estéticos.

¿Qué implicaciones tiene su uso?

Deberíamos analizar varios puntos en este apartado:

1. Qué tipo de usuario puede desear esta sustancia.

Aunque la idea de que una medicación que aumenta el bronceado, quita el apetito y aumenta la potencia sexual nos puede seducir a todos, el hecho de ser ilegal y tener que inyectársela ahuyenta este deseo en una gran mayoría. Sin embargo, la persona que lo usa valora más los efectos que tiene que el riesgo. Esto ocurre especialmente en individuos que presentan un trastorno psiquiátrico denominado dismorfofobia, en el que el paciente nunca está satisfecho con su aspecto corporal y recurre a distintos medios para cambiarlo: cirugía, peluquería, procedimientos estéticos varios... y ahora, melanotan. A veces los efectos son contraproducentes, pero el paciente no lo percibe así. Curiosamente, en los gimnasios se aglutinan muchas personas con este trastorno.
2. ¿Qué riesgos conlleva su uso?

Al ser una sustancia que está siendo estudiada en ensayos clínicos, sus efectos no están bien caracterizados a largo plazo. Un ejemplo es la aparición de hipertensión o la aparición de nevus eruptivos en pacientes que lo estaban recibiendo. Está claro que hay efectos de medicaciones que se conocen con el uso y que posteriormente se incluyen en la ficha técnica, pero en este caso ya se están comunicando antes de su comercialización.

Por otra parte, al ser una medicación inyectada no podemos olvidar el riesgo de infecciones por una mala administración o el uso compartido de las jeringas.
3. La forma de adquisición de melanotan y otras sustancias-medicamentos.

Del mismo modo que podemos adquirir otros productos por Internet se pueden adquirir ahora medicaciones. Por supuesto, la posibilidad de fraude a distintos niveles de la transacción es evidente (¿sabemos qué nos estamos poniendo o tomando?, ¿quién nos lo garantiza?) ya que ningún estamento facultativo responsable asume los posibles efectos e interacciones en cada paciente. Es curioso que en nuestro país hay muchos pacientes que no quieren tomarse la medicación que les prescribe un facultativo, pero luego se toman cualquier cosa que les

recomiendan por la calle «porque es natural». Cuando veo esto pienso en Sócrates y en el extracto de cicuta —tan natural— que le llevó a la muerte.

4. Implicaciones para el dermatólogo.

A partir de ahora deberíamos sospechar el uso de esta sustancia en pacientes con un bronceado excesivo para su fototipo y época del año, en particular si consulta por la aparición más o menos súbita de nevos de aspecto displásico. Si se generaliza su uso ni siquiera cabrá esperar que el usuario esté excesivamente musculado y «definido» (argot de gimnasio), sino que podrá encontrarse en personas de todo tipo.

Ante un paciente de este tipo tendremos que plantearnos también la existencia de un trastorno psiquiátrico de base y profundizar en la historia clínica buscando otros datos que pudieran apoyar esta hipótesis. En el caso de encontrarlo deberíamos remitirlo al psiquiatra, ya que como hemos explicado antes la dismorfofobia es una enfermedad compleja de tratar y requiere apoyo psiquiátrico y psicológico.

Al ser una sustancia ilegal en nuestro país, si se detecta este consumo debería denunciarse a las autoridades, ya que la venta de estos productos puede constituir un delito contra la salud pública y debe ser investigada. La detección de un paciente puede permitir el hallazgo de un entramado ilegal de suministro.

Conclusiones

Como dermatólogos debemos estar alerta ante el aumento del uso de esta medicación. Hasta que no hayan concluido los ensayos clínicos y se obtengan conclusiones, debemos desaconsejar su uso; no obstante, no hay que estigmatizar este nuevo fármaco, pues puede tener un papel importante en un futuro en la Dermatología o en otros campos de la Medicina. El problema fundamental, al igual que en otros ámbitos no médicos, es el uso incorrecto y el abuso de una molécula con indicaciones potenciales.

Conflicto de intereses

El autor declara no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Hadley ME, Dorr RT. Melanocortin peptide therapeutics: historical milestones, clinical studies and commercialization. *Peptides*. 2006;27:921–30.
2. Dorr RT, Dvorakova K, Brooks C, Lines R, Levine N, Schram K, et al. Increased eumelanin expression and tanning is induced by a superpotent melanotropin [Nle4-D-Phe7]-alpha-MSH in humans. *Photochem Photobiol*. 2000;72:526–32.
3. Dorr RT, Ertl G, Levine N, Brooks C, Bangert JL, Powell MB, et al. Effects of a superpotent melanotropic peptide in combination with solar UV radiation on tanning of the skin in human volunteers. *Arch Dermatol*. 2004;140:827–35.
4. Wikberg JES, Muceniece R, Mandrika I, Prusis P, Lindblom J, Post C, et al. New aspects on the melanocortins and their receptors. *Pharmacol Res*. 2000;42:393–420.
5. Ryakhovskiy VV, Khachiyan GA, Kosovova NF, Isamidinova EF, Ivanov AS. The first preparative solution phase synthesis of melanotan II. *Beilstein J Org Chem*. 2008;4:39.
6. Ugwu SO, Blanchard J, Dorr RT, Levine N, Brooks C, Hadley ME, et al. Skin pigmentation and pharmacokinetics of melanotan-I in humans. *Biopharm Drug Dispos*. 1997;18:259–69.
7. Langan EA, Nie Z, Rhodes LE. Melanotropic peptides: more than just 'Barbie drugs' and 'sun-tan jabs'? *Br J Dermatol*. 2010;163:451–5.
8. Cousen P, Colver G, Helbling I. Eruptive melanocytic naevi following melanotan injection. *Br J Dermatol*. 2009;161:707–8.
9. Evans-Brown M, Dawson RT, Chandler M, McVeigh J. Use of melanotan I and II in the general population. *BMJ*. 2009;338:b566.
10. Langan EA, Ramlogan D, Jamieson LA, Rhodes LE. Change in moles linked to use of unlicensed 'sun tan jab'. *BMJ*. 2009;338:b277.