

Piel y terapia hormonal sustitutiva

Camil Castelo-Branco
Marta Colodrón
Fabiola Rostro
Magda Durán

Hospital Clínic
Facultad de Medicina
Universidad
de Barcelona
España

Correspondencia:
Camil Castelo-Branco
Institut Clínic de Ginecología,
Obstetricia y Neonatología
Hospital Clínic de Barcelona
Villarroel, 170
08036 Barcelona

Resumen

A medida que aumenta el número de mujeres postmenopáusicas crece el interés por los efectos de los estrógenos. La influencia de los estrógenos sobre determinados sistemas corporales como el hueso o el aparato cardiovascular ha sido bien documentada, pero no se ha hecho hincapié en los efectos de los mismos sobre la piel. Los estrógenos pueden estar relacionados con el envejecimiento cutáneo de varias maneras: la terapia estrogénica tópica o sistémica previene la disminución del colágeno cutáneo en las mujeres postmenopáusicas, aumenta el contenido del mismo y mantiene el grosor de la piel. Además, los estrógenos mantienen la hidratación cutánea mediante el incremento de los mucopolisacáridos ácidos y el ácido hialurónico y probablemente conservan la función de barrera del estrato córneo. Los niveles de grasa son mayores en las mujeres postmenopáusicas que reciben estrógenos. Los estrógenos también pueden tener un efecto beneficioso sobre las arrugas, debido a su acción sobre las fibras elásticas y el colágeno. Además, se ha sugerido que los estrógenos mejoran la cicatrización cutánea debido a que regulan los niveles de citoquinas. No se conoce con certeza el papel de los estrógenos en la cicatrización pero estudios recientes indican que la carencia de ellos o la incorporación de antiestrógenos pueden mejorar la calidad de la misma.

Palabras clave: Estrógenos. THS. Piel. Colágeno. Edad. Menopausia.

Summary

As the number of postmenopausal women grows, interest in the effects of estrogen increases. The influence of estrogen on certain body systems such as bone or cardiovascular has been well documented; however, one specific area that has not been emphasized is the effects on skin. Estrogen may be related to skin aging through several ways: estrogens prevents a decrease in skin collagen in postmenopausal women; topical and systemic estrogen therapy increases the skin collagen content and maintains skin thickness. In addition, estrogen maintains skin moisture by increasing acid mucopolysaccharides and hyaluronic acid and probably maintaining stratum corneum barrier function. Sebum levels are higher in postmenopausal women receiving estrogen. Skin wrinkling

also may benefit from estrogen as a result of the effects of the hormone on the elastic fibers and collagen. Moreover, it has been suggested that estrogen increases cutaneous wound healing by regulating the levels of cytokines. The role of estrogen in scarring is unclear but recent studies indicate that the lack of estrogen or the addition of antiestrogens may improve the quality of scarring.

Key Words: Estrogens. HRT. Skin. Collagen. Age. Menopause.

Introducción

Inevitablemente, la piel, al igual que el resto de los tejidos, sufre cambios regresivos a medida que envejece. El proceso normal de envejecimiento de la piel consiste en la pérdida de elasticidad, el adelgazamiento epidérmico gradual, la degeneración elástica y la pérdida en el contenido de colágeno, siendo las manifestaciones clínicas de estos cambios atrofia, sequedad, fragilidad cutánea y arrugas.

Gracias a las mejoras en la calidad y la prestación de la asistencia sanitaria, la media de esperanza de vida de las mujeres ha aumentado en todo el mundo de forma considerable durante el último siglo. Mientras que la esperanza de vida de las mujeres estadounidenses en 1900 era aproximadamente de 50 años, hoy en día supera los 80 años. La cantidad de mujeres que superan los 60 años es de 350 millones aproximadamente. Mientras la proporción y la población de mujeres de edad avanzada sigue creciendo a gran velocidad, se hace evidente el reto de aprender más acerca del cuidado y prioridades de asistencia sanitaria de este colectivo. Una de estas prioridades implica un aumento en el conocimiento de la fisiología y el tratamiento de la menopausia.

A pesar de que se han estudiado los efectos de los estrógenos sobre diferentes sistemas corporales, no se ha hecho hincapié en la influencia de los mismos sobre la piel. Desde que se comenzaron a usar en los

años 40, se sabe que los estrógenos presentan efectos obvios visibles sobre la piel. En concreto, se han comentado los efectos de los estrógenos frente al fenómeno del envejecimiento cutáneo. Debido al interés creciente por los métodos para evitar y corregir las manifestaciones del mismo, las investigaciones realizadas en las últimas décadas han desvelado algunos de los posibles mecanismos mediante los cuales los estrógenos afectan al envejecimiento cutáneo.

Los componentes dérmicos de la piel han sido objeto de gran interés con la esperanza de identificar marcadores biológicos del envejecimiento. Se ha investigado en gran medida el colágeno debido a que parece que sufre cambios característicos con el paso del tiempo.

Varios estudios^{1,2} han demostrado que el hipostrogenismo afecta al colágeno cutáneo y que el contenido del mismo disminuye durante los años posteriores a la menopausia³⁻⁵. El espesor de la piel, que también se consideraba en estos estudios, disminuía de forma paralela tras la menopausia. La cantidad de colágeno cutáneo varía en función de la edad de la paciente⁶ y la duración de la menopausia^{6,7}, y además los diferentes regímenes de terapia hormonal sustitutiva (THS) pueden regular la cantidad de colágeno en la piel³⁻⁸. Sin embargo, no se ha llegado a un acuerdo sobre los efectos de la THS sobre la piel y parece que los datos publicados recientemente no coinciden con los informes previos^{9,10}.

Además de los conocimientos acumulados sobre la capacidad de los estrógenos para evitar el envejecimiento cutáneo, se conocen mejor otras posibles influencias que los estrógenos poseen sobre la piel, entre las que se encuentran la cicatrización y el cáncer.

Fisiología

Desde el punto de vista estructural, la piel es probablemente el órgano corporal más complejo. Se encuentra estratificada en tres capas: la epidermis, la dermis y el tejido celular subcutáneo y la atraviesan una serie de elementos accesorios que elaboran diferentes productos (pelo, grasa, sudor ecrino y apocrino,...). La dermis es el componente principal de la piel y su función consiste en proporcionar una matriz resistente que debe sostener las numerosas estructuras que se encuentran en su interior (vasos sanguíneos, nervios y anejos). Principalmente se encuentra formada por fibras muy estables, sobre todo

colágeno y elastina. El colágeno representa cerca del 80% del peso seco de la piel del adulto¹¹, posee una gran fuerza tensil e impide que la piel se rasgue por el estiramiento. La elastina, que representa casi el 5% de la dermis, es una proteína elástica que mantiene la tensión cutánea normal. Por último, el fibroblasto, que es la célula que sintetiza todos los componentes de la matriz - colágeno, elastina y sustancia fundamental.

En la dermis fetal, las fibras de colágeno son finas y fibrilares. El grosor de estas fibras va aumentando hasta los 20 años de edad. Estudios realizados mediante microscopio óptico de zonas cutáneas que no han sido expuestas al sol en la dermis de ancianos muestran que los paquetes de colágeno son más delgados y menos densos. El tejido intersticial que se encuentra entre los haces de colágeno se tiñe intensamente con ácido hialurónico¹². Estos cambios explican las modificaciones estructurales así como el aplanamiento de las papilas dérmicas a medida que se envejece. Sin embargo, la arruga, el signo que indica en mayor medida el proceso de envejecimiento, aún continúa sin explicar.

El interés por los fenómenos moleculares ha hecho que se posponga la comprensión de cambios estructurales más importantes que se producen en la red de colágeno: la molécula de colágeno del anciano no difiere mucho desde el punto de vista molecular de la de una persona joven, sin embargo su cantidad y su malla se pueden alterar de forma considerable debido a las agresiones mecánicas que se producen a lo largo de la vida.

Es obvio que en los ancianos se produce un adelgazamiento de la dermis; existe una cantidad menor de colágeno por área de superficie y su densidad es menor¹³. Además, se sabe que la cantidad de células dérmicas disminuye al envejecer y junto con esta hipocelularidad, la célula que sintetiza el colágeno, el fibroblasto, adquiere forma de fibrocito de tamaño reducido, se hace más estrecho y presenta menor cantidad de citoplasma, lo que indica una disminución en su actividad metabólica¹⁴.

La piel es otro órgano diana para los estrógenos y otras hormonas sexuales. Considerando su complejidad estructural y los diferentes tipos de células incluídas, probablemente la piel es el órgano diana más complejo sobre el que actúan los estrógenos. Los receptores de estrógenos así como los de andrógenos y de progesterona se han aislado a partir de los fibroblastos de la piel humana¹⁵. Los efectos de las hormonas sexuales están mediados por estos receptores. Durante la menopausia se observa una disminución considerable en los niveles de estrógenos

y progesterona, y los síntomas de la misma están relacionados con estos cambios hormonales y pueden presentarse en todos los tejidos que posean receptores para los esteroides ováricos. En este aspecto, podríamos suponer que el recambio de los componentes de la piel, especialmente el contenido de colágeno y sustancia fundamental, disminuiría en la dermis del anciano y al parecer esto es lo que sucede^{1,2,4-6}.

Tipos de colágeno: Existen al menos ocho tipos diferentes de colágeno y todos ellos están compuestos por tres cadenas polipeptídicas. La forma más abundante es el colágeno tipo I, que es el único tipo detectado en el hueso y la forma que predomina en la piel del adulto¹⁶. El tipo III también es frecuente y se distribuye por todo el cuerpo pero en una concentración menor que el tipo I. El tipo IV es el principal componente estructural de las membranas basales y es responsable de su estabilidad mecánica¹⁷.

Síntesis: los genes del colágeno humano tipo I se han localizado en los cromosomas 7 y 17¹⁸. Se transcribe un ARN mensajero diferente para cada una de las tres cadenas del colágeno en el núcleo de los fibroblastos. Estas cadenas se unen en una disposición helicoidal triple tras ser liberadas. La molécula completa de procolágeno sale del aparato de Golgi y es segregada por los fibroblastos. El procolágeno tipo I segregado se transforma en colágeno en el espacio extracelular. Posteriormente, la fibrilla de colágeno debe sufrir una serie de modificaciones en el espacio extracelular para mejorar su estabilidad y su fuerza tensil, haciéndose cada vez menos solubles y más estables.

Catabolismo: se ha descrito que los diferentes tejidos poseen distintos grados de catabolismo de colágeno. El hueso y el músculo presentan los más elevados, seguidos por la piel y los tendones, que poseen un ritmo de renovación inferior. Se ha propuesto que las diferencias entre los tejidos se deben a la disparidad en la solubilidad o la formación de enlaces transversales de los diferentes colágenos, por ejemplo, más del 90% del colágeno cutáneo podría solubilizarse mediante digestión con pepsina frente a un 17% del colágeno intestinal¹⁸. Por tanto, la renovación del colágeno cutáneo es mayor que la de los tendones o el intestino.

Se ha descrito que la glucosilación da lugar a la formación de enlaces transversales entre las moléculas de albúmina humana y entre las moléculas proteicas del cristalino humano¹⁹. Por tanto, la glucosilación del colágeno puede estar implicada en la formación de enlaces transversales del colágeno dependientes de la edad.

Envejecimiento del colágeno cutáneo

El envejecimiento de la piel implica una disminución de varias actividades metabólicas entre las que se encuentra la síntesis de colágeno y de enzimas implicadas en el procesamiento posttranslacional del colágeno en la piel. La estabilidad del colágeno aumenta al envejecer debido a que una mayor parte de los enlaces transversales entre las moléculas de colágeno se convierte en no reductible. Se produce una reducción del espesor de la piel y una disminución de las células, entre las que se encuentran los fibroblastos que sintetizan colágeno, y de los vasos sanguíneos que irrigan la piel. En resumen, la dermis sufre cambios morfológicos, además de físicos y químicos, durante el envejecimiento.

Cambios morfológicos

Si se consideran aparte los anejos cutáneos, la dermis es prácticamente colágeno puro. Cuando se examina mediante microscopía, el colágeno de la dermis de zonas cutáneas que no han sido expuestas al sol pertenecientes a personas jóvenes, se observan unidades finas, onduladas, fibrilares, bastante uniformes²⁰; por el contrario, en la piel de los ancianos se observan grupos de material colagenoso basófilo, de cierto grosor, que se tiñe como la elastina en algunas zonas y aparecen algunas fibras de colágeno gruesas. La intensificación de la tinción de la elastina de la dermis al envejecer no se debe a la sustitución del colágeno por la elastina sino a una modificación de las propiedades de tinción del colágeno dérmico. Existen estudios que indican que la degradación parcial del colágeno produce la modificación de la tinción²¹.

Los cambios morfológicos e histoquímicos que se producen en el colágeno de la piel expuesta a la luz solar son similares a los que se producen más tarde y de forma menos intensa durante el envejecimiento de la piel no expuesta²¹. La diferencia principal entre la piel expuesta dañada y la piel envejecida consiste en que la piel dañada actínicamente presenta menor cantidad de colágeno insoluble que la que no está dañada. Por ese motivo, es importante diferenciar entre las modificaciones que se producen en el colágeno que cumplen los criterios del proceso normal de envejecimiento y aquellas causadas por un daño actínico.

Cambios físicos: contenido del colágeno cutáneo

La fuerza tensil de la piel se debe al colágeno. En términos de cantidad, el colágeno es el principal

componente de la piel y su atrofia es un factor fundamental en el envejecimiento de la misma. Se ha indicado que la cantidad de colágeno cutáneo en las zonas no expuestas aumenta al envejecer²², disminuye al envejecer^{1,4,6,23} y no cambia al envejecer²⁴. Los informes que muestran una disminución importante de la cantidad de colágeno dérmico al envejecer se basan en la cantidad de colágeno que existe en una zona determinada de la piel, y por otro lado, se sabe que al envejecer se produce un adelgazamiento de la misma^{1,5}.

Debido a que se produce una disminución del número de fibroblastos y mastocitos presentes en la dermis, un proceso frecuente relacionado con el envejecimiento, se puede observar una disminución del contenido en colágeno de la piel. Como consecuencia de esta descompensación del contenido en colágeno se produce un aumento de la laxitud y por tanto, pueden aparecer arrugas y hacerse más evidentes.

Para estudiar los cambios que se producen en el contenido de colágeno se requiere un método simple y preciso que nos permita determinar qué cantidad de esta sustancia existe en pequeñas porciones de tejido. Brincat^{1,5-8} calculó el contenido de colágeno de acuerdo con los métodos descritos por Neuman²⁵ y Woessner²⁶; en nuestros estudios, se ha empleado el mismo método de López de León y Rojkind²⁷ para el estudio de la cirrosis hepática que consiste en un micrométodo simple para la determinación del colágeno y las proteínas totales en cortes en parafina fijados con formalina. Este método nos permite determinar la cantidad de colágeno de pequeñas muestras de piel con un error mínimo⁶.

A pesar de que se concede mayor importancia a la duración de la menopausia que a la edad como causa de los fenómenos vinculados con la falta de estrógenos², también existen datos opuestos que indican que la relación más estrecha se da con la edad cronológica y no con la duración de la menopausia^{13,28}. Por este motivo, realizamos un estudio preliminar para valorar la significación estadística de la relación entre la edad, la duración de la menopausia y la cantidad de colágeno⁶. Los datos de este estudio se deben valorar cuidadosamente, ya que los cambios en el contenido de colágeno relacionados con la menopausia podrían verse incluidos dentro de la variable de la edad cronológica, que es mucho más fuerte. Sin embargo, cuando se consideran periodos de tiempo transcurridos desde la menopausia superiores a un año, la disminución del contenido en colágeno de la piel es mayor y el gradiente de la línea es más pronunciado que en el caso de la edad cronológica, lo que sugiere la importancia mayor de la primera variable.

Los resultados obtenidos a partir de grupos de controles en estudios relacionados con el efecto de la sustitución hormonal sobre el contenido en colágeno junto con los observados a partir del estudio de los cambios del contenido en colágeno de la piel muestran que la pérdida de colágeno cutáneo aumenta de forma importante en los primeros años tras el inicio de la menopausia^{1,6}. Estos datos coinciden con aquellos presentados previamente por Punnonen⁷, los cuales establecen que la mayor reducción del espesor de la piel se observó en los años posteriores a la castración.

Al envejecer se produce una disminución progresiva de la solubilidad del colágeno. Se sabe que el contenido en colágeno de la piel solubilizado mediante digestión con pepsina disminuye al envejecer²⁸. Tal y como se espera, existe un aumento en la proporción del colágeno no soluble en estas preparaciones que está relacionado con la edad. La pérdida de solubilidad del colágeno cutáneo que se produce al envejecer se puede atribuir a un aumento de la formación de enlaces transversales o, en cierta medida, a una disminución selectiva del colágeno recién sintetizado con menor cantidad de enlaces transversales. Para poner a prueba esta última hipótesis es especialmente interesante el estudio de Vázquez, *et al.* sobre los cambios que se producen en la membrana basal y el colágeno tipo IV en la piel humana durante el envejecimiento²⁹. El colágeno tipo IV se observa únicamente en las membranas basales y es responsable de su estabilidad mecánica. El espesor de la membrana basal se relacionaba de forma altamente significativa con la edad mientras que el contenido en colágeno tipo IV mostraba una disminución progresiva relacionada con la misma. En este estudio también se observó una correlación negativa entre el espesor de la membrana basal y su contenido en colágeno tipo IV. Estos datos indican que la disminución del colágeno al envejecer no sólo podría indicar una reducción del contenido proteico debido al proceso de degradación, sino también una disminución de la síntesis.

Cambios químicos

Se han descrito determinados cambios químicos en el colágeno cutáneo relacionados con la edad. Se ha descrito que una fracción reducible del colágeno cutáneo, que puede corresponder a un producto de la condensación de lisina-hidrato de carbono, aumenta a medida que se envejece. Se ha demostrado que la cantidad de hidroxilisina no glicosilada en el colágeno aumenta a medida que se envejece²⁸.

El aumento de la glucosilación del colágeno relacionado con la edad puede ser un factor en la formación de enlaces transversales del colágeno^{18,19}. El colágeno cutáneo sólo presenta aproximadamente un 20% de glucosilación comparado con el colágeno de los tendones²⁸. El ritmo superior de renovación del colágeno de la piel comparado con el del colágeno de los tendones puede ser responsable de las diferencias en la glucosilación y la posible formación de enlaces transversales.

La dermis además, contiene cantidades menores de glucosaminoglucanos, los cuales, están estrechamente asociados con el colágeno cutáneo, presentan una alta capacidad de unión al agua y son esenciales para la hidratación normal de la piel, y se presenta un descenso significativo de los glucosaminoglucanos totales dérmicos con el envejecimiento. Se sabe que el envejecimiento del colágeno se produce por la formación progresiva de enlaces transversales entre las moléculas de colágeno³⁰; sin embargo, también se ha indicado que el colágeno y los glucosaminoglucanos pueden interactuar para producir los cambios en las propiedades del colágeno relacionados con la edad³¹. La disminución de las concentraciones de glucosaminoglucanos explica la apariencia seca y arrugada de la piel envejecida. Además, en relación con las propiedades físicas de la piel, se ha propuesto que el estado de hidratación de la dermis, que está influenciado por los glucosaminoglucanos, puede ser más decisivo que la extensión de la formación de enlaces transversales del colágeno³². Por tanto, los cambios en el colágeno cutáneo, los glucosaminoglucanos y su interacción pueden ser un factor que influye en los cambios físicos que se observan en la piel que envejece.

Envejecimiento e hidratación cutánea

Otro rasgo relacionado con la edad es la piel seca. El papel del envejecimiento y los esteroides sexuales se ha demostrado en un estudio de cohortes en el que la probabilidad de que las mujeres postmenopáusicas que no realizaban terapia hormonal sustitutiva presentaran piel seca fue mucho mayor que la de las mujeres postmenopáusicas que tomaban estrógenos³³. Además, Schmidt, *et al.*³⁴ demostraron que se producía un aumento de la hidratación cutánea en las mujeres postmenopáusicas tras el uso de estradiol y estriol tópicos durante seis meses. Existen múltiples motivos por los que es posible que los estrógenos mantengan la hidratación cutánea: producen un aumento de las concentraciones de mucopolisacáridos ácidos y de ácido

hialurónico en la dermis^{35,36}, ambas sustancias están relacionadas con la capacidad de retención de agua, pueden evitar la disminución de las secreciones glandulares que se observa en las mujeres postmenopáusicas³⁷ y además, pueden desempeñar un papel en la función de barrera del estrato córneo³⁸. Por último, pero no por ello menos importante, los estrógenos producen una disminución del índice de acumulación de agua en las mujeres postmenopáusicas³⁹.

Arrugas

El envejecimiento humano es un fenómeno dinámico, inalterable que afecta a todos los sistemas corporales y normalmente se percibe como un proceso intrínseco que se produce en una comunidad y afecta a todos sus miembros. Entre los cambios más característicos del envejecimiento se encuentran aquellos que afectan a la piel. El envejecimiento de la piel se produce por una asociación de factores cronológicos, hormonales (p. ej., menopausia) y ambientales (p. ej. tabaco, exposición solar, alcohol,...). Tradicionalmente, el envejecimiento cronológico consiste en los cambios cutáneos que tienen lugar en zonas que no han sido expuestas al sol, como las nalgas, y se observan tanto en hombres como en mujeres. Los cambios regresivos que afectan la piel al envejecer, como la pérdida de elasticidad, el engrosamiento epidérmico y la degeneración elástica, pueden explicar la aparición de ejemplos clínicos, entre los que se encuentran la flacidez de los tejidos blandos y las arrugas. Por tanto, las arrugas cutáneas son el resultado de un proceso dinámico en el que están implicados factores cronológicos, hormonales y ambientales. Se producen por la pérdida de elasticidad de la piel, el engrosamiento epidérmico y la degeneración elástica y de hecho se caracterizan por un aumento de la extensibilidad y una disminución de la elasticidad⁴⁰. Aunque se admite que los estrógenos disminuyen las posibilidades de aparición de arrugas cutáneas³³ y la profundidad de las mismas³⁴ en las mujeres postmenopáusicas, no se ha observado este efecto en las fumadoras⁴¹.

Cicatrización de heridas

Se ha demostrado que la aplicación tópica de estrógenos en modelos animales acelera la cicatrización cutánea de heridas quirúrgicas leves median-

te la disminución del tiempo de reepitelización, la reducción de la profundidad de las heridas y el incremento de los depósitos de colágeno⁴². Los estrógenos producen un aumento de los niveles de factor de crecimiento transformador beta 1 (TGF- β 1), una citoquina implicada en la proliferación y diferenciación celular y la producción de matriz que se observa en las heridas, y que a su vez produce una aceleración de la cicatrización de las mismas. Además, también se ha demostrado que los estrógenos tópicos aceleran y mejoran la cicatrización de heridas en los humanos mediante la reducción del tamaño de las heridas, el aumento de los niveles de colágeno en una primera etapa, el aumento de los niveles de fibronectina y la mejora de la resistencia⁴³.

Cicatrización

Las mujeres postmenopáusicas sanas presentan mayor cicatrización que las mujeres premenopáusicas. Las cicatrices de las ancianas son pálidas y planas mientras que las de las mujeres jóvenes son pigmentadas y sobresalientes. Además, un estudio que implicaba la neutralización del TGF- β 1 produjo una mejora de la calidad de la cicatrización⁴⁴. Estos datos pueden indicar que los antagonistas de los estrógenos podrían ser útiles en la prevención de la cicatrización intraoperatoria o general. Un interesante estudio ha demostrado *in vitro* que el tamoxifeno inhibe la contracción del colágeno de las heridas⁴⁵, influyendo en la morfología del fibroblasto humano, y un posible mecanismo para evitar la contracción de las heridas puede ser la inhibición de los fibroblastos o de la proliferación de los mismos. El uso de estas sustancias para evitar la cicatrización anormal es una interesante opción para futuros estudios.

Contenido de colágeno en la piel y terapia hormonal sustitutiva

Se han realizado gran cantidad de esfuerzos por desarrollar procedimientos y terapias para retrasar el proceso del envejecimiento humano. En la mayoría de los casos el envejecimiento se considera un proceso frecuente que se da en una población y afecta a cada uno de sus miembros. Entre los cambios más ilustrativos y específicos del envejecimiento se encuentran aquellos que afectan a las propiedades mecánicas de los tejidos. En el caso de la piel, el hueso y otros órganos, estas propiedades están determinadas principalmente por el tejido conjuntivo.

El colágeno, sintetizado por los fibroblastos y las células relacionadas, entre las que se encuentran los osteoblastos, que forman el hueso, es la proteína más abundante del tejido conjuntivo y se encuentra ampliamente distribuido por todo el cuerpo. El colágeno cutáneo es similar al que se encuentra en otras localizaciones del cuerpo humano y es razonable suponer que el colágeno cutáneo en el proceso de envejecimiento sufre algunas de las modificaciones que presenta el colágeno de otras localizaciones.

En la actualidad, el alivio de los síntomas de la menopausia y la prevención de las enfermedades cardiovasculares y la osteoporosis se consideran como los objetivos principales de la terapia hormonal sustitutiva (THS) en la postmenopausia³³⁻³⁵. Se han indicado varias pautas posológicas y diferentes vías de administración, demostrándose que la THS regula el tejido conjuntivo de la piel y la mayor parte del cuerpo, sin embargo, los estudios no son homogéneos en cuanto a la selección de los participantes, el diseño, las pautas posológicas y los métodos para valorar el efecto de la THS sobre la piel. Todos estos sesgos dificultan la comparación y el análisis de los datos obtenidos. Sin embargo, la clasificación metodológica de la vía de administración y los efectos locales y sistémicos de esta terapia parece ser la mejor opción.

THS sistémica

Oral

Los estudios previos se han presentado para valorar varias THS orales pero no se han encontrado diferencias importantes entre ellas^{7,9,46}. Los resultados de nuestros estudios iniciales nos permiten indicar que la ingesta oral diaria es más eficaz que la cíclica ya que da lugar a un incremento mayor de la cantidad de colágeno presente⁶. Incluso con un tratamiento cíclico tras un año de administración de estrógenos conjugados se puede detectar un pequeño aumento (1,8%) que es mucho menor que el margen de error del método, de forma que no podemos estar seguros de que realmente se trate de un aumento. En este estudio aleatorizado, el efecto de la administración continua de 0,625 mg/día de estrógenos conjugados sobre el contenido de colágeno se asoció con un aumento neto del 3%.

Maheux, *et al.*⁴⁷ realizaron la determinación del espesor de la piel y el estudio microscópico de las muestras en personas a las que se administraban 0,625 mg/día de estrógenos equinos conjugados du-

rante un año, en un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo. Se detectó un aumento del 11% del espesor de la piel de la zona del trocánter mayor mediante ecografía pero no se observaron cambios apreciables en otras localizaciones cutáneas estudiadas.

A pesar de todos estos datos positivos obtenidos en estudios aleatorizados, algunos autores han indicado que la terapia oral no presenta ningún efecto sobre el contenido en colágeno de la piel⁴⁸. En este estudio los autores emplearon cuatro métodos independientes para detectar los cambios en el tejido conjuntivo cutáneo: determinaciones ecográficas del espesor de la piel, valoración del colágeno total mediante la determinación de hidroxiprolina, valoración de la síntesis de novo de colágeno mediante la determinación de los propéptidos de procolágeno e histología e inmunoquímica. Basándose en los datos de un ensayo abierto, no aleatorizado, Haapasaari, *et al.* llegaron a la conclusión de que tras un año de tratamiento únicamente con estrógenos sistémicos (2 mg de valerato de estradiol oral administrados diariamente) o asociados con progestina (2 mg/día de 17- β -estradiol oral de forma continua más 1 mg de acetato de noretisterona diario) no se producía ningún efecto sobre el espesor de la piel, la cantidad de colágeno o la velocidad de síntesis del mismo, la zona proporcional de fibras elásticas ni el espesor de la epidermis en las mujeres postmenopáusicas. Además no se observaron cambios histológicos ni inmunológicos en las muestras cutáneas al finalizar el período de tratamiento de un año en comparación con las muestras basales ni las muestras cutáneas del grupo control.

Sistemas de administración cutánea: transdérmico - percutáneo - implantes

Nuestros resultados iniciales también corroboran la utilidad de la vía transdérmica, que produce un aumento del 5% del contenido en colágeno⁶. El estudio previo realizado por Brincat³ también señaló la eficacia mayor de la vía percutánea frente a otras vías parenterales (implantes). Además, aún es posible que la THS induzca no sólo cambios cuantitativos sino también cualitativos en el colágeno cutáneo. Holland, *et al.* señalaron que el tratamiento durante un año con implantes de estradiol (75mg) en las mujeres osteoporóticas no modificaba el contenido real de colágeno de las muestras cutáneas⁴⁹ pero se producía una disminución de los enlaces transversales inmaduros hidroxilisina-norleucina con el tratamiento con estradiol, lo que indicaba que este aumento de la estabilidad del colágeno inducido por la terapia estrogénica sustitutiva podría reflejar una reducción del ritmo de renovación del colágeno. Es-

tos datos no concuerdan con los resultados comentados previamente de Brincat³, sin embargo, a diferencia del caso de Holland, las participantes de este estudio eran más jóvenes y había transcurrido un tiempo menor desde la menopausia.

THS tópica

Hace mucho tiempo que se propuso la utilidad de la terapia local para mejorar la piel. El trabajo inicial de Punnonen demostró que el uso de estriol local durante tres semanas mejoraba la estructura de las fibras elásticas en las mujeres postmenopáusicas⁵⁰.

En un trabajo reciente realizado por Varila⁵¹ se estudiaron los efectos del estradiol tópico sobre el colágeno cutáneo en 12 mujeres postmenopáusicas. Se observó que el contenido cutáneo en hidroxiprolina había aumentado de forma significativa (38%) y los niveles de propéptido carboxiterminal del colágeno tipo I humano en el líquido seroso también eran significativamente más altos en comparación con las zonas sin tratar. Los niveles de propéptido aminoterminal del procolágeno tipo III humano eran altos pero no presentaban significación estadística. Además, la cantidad y la calidad del colágeno y las fibras elásticas que se estudiaron mediante microscopio electrónico y óptico mostraron una mejora morfológica.

Schmidt, *et al.* demostraron que la administración local de estradiol en crema mejora varios síntomas del envejecimiento de la piel en mujeres perimenopáusicas⁵², sin embargo, en este estudio no hubo un grupo control.

Otro interesante estudio relacionado con los efectos tópicos de los estrógenos es el trabajo realizado por Credi, *et al.*⁵³. Los autores realizaron un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, en el que participaron 54 mujeres postmenopáusicas que usaron estrógenos en crema o una crema placebo durante 24 semanas. Las mujeres que se aplicaban estrógenos en crema mostraron un aumento significativo del espesor cutáneo en relación al inicial ($p < 0,001$) y disminución de las arrugas finas en comparación con el grupo control que empleaba placebo.

En conclusión, el uso de estrógenos tópicos parece mejorar la piel afectada por el envejecimiento cutáneo en las mujeres postmenopáusicas.

Mujeres que no realizan THS

Los datos procedentes de estudios comparativos indican que la cantidad de colágeno cutáneo es

significativamente mayor en las pacientes que realizan THS que en las mujeres de la misma edad que no realizan tratamiento^{2,4-6}.

Además, en un estudio realizado las diferencias observadas tras doce meses de seguimiento entre los grupos que realizaban THS (oral o transdérmica) y el grupo control que no realizaba tratamiento son mayores en cada caso que las detectadas dentro de los grupos de pacientes tratadas⁶. Los resultados respaldan la opinión clínica de que la piel de las pacientes menopáusicas que han realizado THS parece haberse deteriorado en menor medida como resultado del envejecimiento.

Por último, se debe tener en cuenta que el envejecimiento cutáneo se produce por una asociación de envejecimiento cronológico, hormonal (p. ej. menopausia) y ambiental (p. ej. tabaco, exposición solar, alcohol), por tanto se deben controlar todas estas variables en los estudios relacionados con los efectos de la THS sobre la piel. El envejecimiento cutáneo acelerado se observa con mayor frecuencia en las mujeres fumadoras y cuando se comparan los efectos de la THS sobre las arrugas entre las fumadoras y aquellas que no han fumado nunca sólo se observa una mejora en las no fumadoras⁴¹.

Conclusión

Se sabe que el colágeno y los tejidos ricos en colágeno que se encuentran distribuidos por todo el cuerpo sufren una serie de cambios físicos al envejecer que indican una formación progresiva de enlaces transversales o una estabilización química. Después de seis meses de menopausia, el espesor cutáneo y la densidad ósea disminuyen de forma significativa, y tras haber realizado la THS durante el mismo periodo de tiempo se produce un incremento de los mismos.

Aunque con toda certeza el envejecimiento cutáneo no es una indicación para el tratamiento hormonal, su acción beneficiosa sobre los síntomas del envejecimiento cutáneo es un aspecto secundario positivo de este tratamiento.

Resumen final

1. El proceso normal de envejecimiento cutáneo consiste en la pérdida de elasticidad cutánea, engrosamiento epidérmico, degeneración elástica y pérdida del contenido de colágeno.

2. La dermis es el principal componente de la piel. El colágeno constituye cerca del 80% del peso seco de la piel del adulto.
3. Se han aislado receptores de estrógenos a partir de fibroblastos en la piel humana.
4. La terapia estrogénica tópica y sistémica aumenta el contenido de colágeno de la piel y mantiene el espesor de la misma.
5. Los estrógenos mantienen la hidratación cutánea mediante el incremento de mucopolisacáridos ácidos y ácido hialurónico.
6. Los efectos de los estrógenos sobre las fibras elásticas pueden ser beneficiosos para las arrugas cutáneas.
7. Los estrógenos producen un aumento de la cicatrización cutánea mediante la regulación de los niveles de citocinas.
8. Algunos estudios indican que la falta de estrógenos o la incorporación de antiestrógenos pueden mejorar la calidad de la cicatrización.
9. El envejecimiento cutáneo no es una indicación para la THS pero su acción beneficiosa es un aspecto secundario positivo de este tratamiento.

Futuras perspectivas

El colágeno y los tejidos ricos en colágeno sufren una serie de cambios degenerativos al envejecer. El espesor cutáneo y la densidad ósea se ven afectados en su cantidad pero también en su calidad. El desarrollo de terapias que mejoren la síntesis y renovación del colágeno puede ser útil en el tratamiento de enfermedades crónicas como la osteoporosis y en el envejecimiento humano.

Bibliografía

1. Brincat M, Kaban S, Studd JWW, Moniz CF, de Trafford J, Montgomery JA. Study of the decrease of skin collagen content, skin thickness and bone mass in the postmenopausal woman. *Obstet Gynecol* 1987;70:840-5.
2. Brincat M, Moniz CF, Studd JWW, Darby AJ, Magos A, Cooper D. Sex hormones and skin collagen content in postmenopausal women. *Br Med J* 1983;287:70:1337-8.
3. Brincat M, Versi E, Moniz CJ, Magos A, de Trafford J, Studd JWW. Skin collagen changes in postmenopausal women receiving different regimens of estrogen therapy. *Obstet Gynecol* 1987;70:123-7.

4. Brincat M, Moniz CF, Kabalan S, Versi E, O'Dowd T, Magos AL, Montgomery J, Studd JWW. Decline in skin collagen content and metacarpial index after the menopause and its prevention with sex hormone replacement. *Br J Obstet Gynecol* 1987;94(2):126-9.
5. Brincat M, Moniz CF, Studd JWW, Darby AJ, Magos A, Emburey G, Versi E. Long-term effects of the menopause and sex hormones on skin thickness. *Br J Obstet Gynecol* 1985;92:256-9.
6. Castelo-Branco C, Durán M, González-Merlo J. Skin collagen changes related to age and hormone replacement therapy. *Maturitas* 1992;15:113-9.
7. Punnonen R. Effect of castration and peroral therapy on skin. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1973;21:1-45(suppl).
8. Brincat M, Versi E, O'Dowd T, Moniz CF, Magos A, Kabalan S, Studd JWW. Skin collagen changes in postmenopausal women receiving oestradiol gel. *Maturitas* 1987;9:1-5.
9. Oikarinen A. Systemic estrogens have no conclusive beneficial effect on human skin connective tissue. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2000;79:250-4.
10. Varila E, Sievänen H, Vuori I, Oksanen H, Punnonen R. Limited value of ultrasound measured skin thickness in predicting bone mineral density in peri-and postmenopausal women. *Maturitas* 1995;21:45-9.
11. Uitto J, Fazio MJ. Biology and pathology of the extracellular matrix in dermis. En Soter NA, Baden HP, eds. *Pathophysiology of dermatologic diseases*. New York; McGraw-Hill, 1990:349-67.
12. Braverman IM, Fonferko E. Studies in cutaneous aging: I. The elastic fiber network. *J Invest Dermatol* 1982;78:434-43.
13. Shuster S, Black MM. The influence of age and sex on skin thickness, skin collagen and density. *Br J Dermatol* 1975;93:639-43.
14. Papa CM, Kligman AM. Effect of topical hormones on aging human skin. *J Soc Cosm Chem* 1967;18:549-62.
15. Schmidt JB, Lindmaier A, Spona J. Hormone receptors in pubic skin of premenopausal and postmenopausal females. *Gynecol Obstet Invest* 1990;30:97-100
16. Lovell CR, Smolensky KA, Duance VC, Light ND, Young S, Dyson M. Type I and III collagen content and fibre distribution in normal human skin during ageing. *Br J Derm* 1987;117:419-28.
17. Kefalides NA, Alper R, Clarke C. Biochemistry and metabolism of basement membranes. *Int Rev Cytol* 1979;61:167-228.
18. Kohn RR, Schnider SL. Collagen Changes in aging skin. En: Balin AK, Kligman AM eds. *Aging and the skin*. Raven Press. New York. 1989:121-42.
19. Monnier VM, Cerami A. *Science*.1981;211:491-3.
20. Selmanowitz VJ, Rizer RL, Orentreich N. Aging of the skin collagen. En: Finch CE, Hayflick L eds. *Handbook of the biology of aging*. Van Nostrand Reinhold, New York. 1977:496-509.
21. Hall DA. *The ageing of connective tissue*. Academic Press. London. 1976.
22. Clausen B. Influence of age on connective tissue uronic acid and uronic acid-hydroxyproline ratio in human aorta, myocardium, and skin. *Lab Invest* 1962;11:1340-5.
23. Shuster S, Black MM, McVitie E. The influence of age and sex on skin thickness, skin collagen and density. *Br J Dermatol* 1975;93:639-43.
24. Harris ED Jr, Sjoerdsma A. Collagen profile in various clinical conditions. *Lancet* 1966;2:707-11.
25. Neuman RE, Logan MA. The determination of collagen and elastin in tissues. *J Biol Chem* 1950;186:549-56.
26. Woessner JF Jr. The determination of Hydroxyproline in tissue and protein samples containing small proportions of this aminoacid. *Arch Biochem Biophys* 1960;93:440-7.
27. López de León A, Rojkind M. A simple micromethod for collagen and total protein determination in formalin-fixed parafin-embeddeb sections. *J Histochem Cytochem* 1985;33:737-43
28. Schneider SL, Kohn RR. Effects of age, and diabetes mellitus on the solubility and nonenzimatic glucosylation of human collagen. *J Clin Invest* 1981;67:1630-5.
29. Vázquez F, Palacios S, Alemañ N, Guerrero F. Changes of basement membrane and type IV collagen in human skin during aging. *Maturitas* 1996;25:209-15.
30. Bailey AJ, Robins SP, Balian G. Biological significance of the intermolecular crosslinks of collagen. *Nature* 1974;251:105-9,115.
31. Jackson DS, Bentley JP. Treatise on collagen. Vol 2. En: Gould BS ed. *Biology of collagen*. Academic Press. London. 1968:189-214.
32. Elden HR. Advances of biology of the skin. En: Montagna W, Bentley JP, Dobson RL. *The Dermis*. Appleton-Century-Crofts. New York. 1970:231-52.
33. Dunn L, Damesyn M, Moore A, Reuben D, Greendale GA. Does Estrogen Prevent Skin Aging? Results from the First National Health and Nutritional Examination Survey. *Arch Dermatol* 1997;133:339-42.
34. Schmidt J, Binder M, Demschik G, Bieglmayer C, Reiner A. Treatment of Skin Aging with Topical Estrogens. *International Journal of Dermatology* 1996;35:669-74.
35. Grosman N, Heridbey E, Schon J. The effect of estrogenic treatment on the acid mucopolysaccharide pattern in

- the skin of mice. *Acta Pharmacol Toxicol* 1971;30:458-64.
36. Grosman N. Studies on the hyaluronic acid protein complex the molecular size of hyaluronic acid and the exchangeability of chloride in skin of mice before and after estrogen treatment. *Acta Pharmacol Toxicol* 1973;33:201-8.
 37. Callens A, Valliant L, Lecomte P, Berson M, Gall Y, Lorette G. Does Hormonal Skin Aging Exist? A study of the influence of different hormone therapy regimens on the skin of postmenopausal women using non-invasive measurement techniques. *Dermatology* 1996;193:289-94.
 38. Pierard-Franchimont C, Letawe C, Goffin V, Pierard GE. Skin water-holding capacity and transdermal estrogen therapy for menopause: a pilot study. *Maturitas* 1995;22:151-4.
 39. Paquet F, Pierard-Franchimont C, Fuman 1, Goffin V, Paye M, Pierard GE. Sensitive skin at menopause; dew point and electrometric properties of the stratum corneum. *Maturitas* 1998;28:221-7.
 40. Henry F, Pierard-Franchimont C, Cauwenbergh G, Pierard G. Age-Related Changes in Facial Skin Countours and Rheology. *Journal of American Geriatric Society* 1997;45:220-2.
 41. Castelo-Branco C, Figueras F, Martinez de Osaba M, Vanrell J. Facial wrinkling in postmenopausal women. Effects of smoking status and hormone replacement therapy. *Maturitas* 1998;29:75-86.
 42. Ashcroft GS, Dodsworth J, Boxtel EV, Tamuzzer RW, Horan MA, Schultz GS, Ferguson MWJ. Estrogen accelerates cutaneous wound healing associated with an increase in TGF-B 1 levels. *Nature Medicine November* 1997;3(11):1209-15.
 43. Ashcroft GS, Greenwell-Wild T, Horan MA, Wahl SM, Ferguson MWJ. Topical Estrogen Accelerates Cutaneous Wound Healing in Aged Humans Associated with an Altered Inflammatory Response. *American Journal of Pathology* 1999;155(4):1137-46.
 44. Shah M, Foreman DM, Ferguson MWJ. Control of scarring in adult wounds by neutralizing antibody to transforming growth factor ?. *Lancet* 1992;339:213-4.
 45. Hu, D; Hughes CA; Cherry, GW. Topical tamoxifen-a potential therapeutic regime in treating excessive dermal scarring? *British Journal of Plastic Surgery* 1998; 51(6):462-9.
 46. Punnonen R. The effect of castration and peroral oestrogen therapy on the epidermal mitotic activity in women. En: *Basic actions of sex steroids on target organs*. Karger. Bassel. 1971:254.
 47. Maheux R, Naud F, Rioux M, Grenier R, Lemay A, Guy J, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study on the effect of conjugated estrogens on skin thickness. *Am J Obstet Gynecol* 1994;170:642-9.
 48. Haapasaari K-M, Raudakoki T, Kailloinen M, Suvanto-Luukkonen E, Kauppila A, Läärä E, et al. Systemic therapy with estrogen or estrogen with progestin has no effect in skin collagen in postmenopausal women. *Maturitas* 1997;27:153-62.
 49. Holland N, Studd JW, Mansell JP, Eläter AT, Bailey AJ. Changes in collagen composition and cross-links in bone and skin of osteoporotic postmenopausal women treated with percutaneous estradiol implants. *Obstet Gynecol* 1994;83:180-3.
 50. Punnonen R, Vaajalahti P, Teisala K. Local oestrial treatment improves the structure of elastic fibers in the skin of postmenopausal women. *Ann Chir Gyneacol* 1987;76(S202):39-41.
 51. Varila E, Rantala I, Oikarinen A, Risteli J, Reunala T, Oksanen H, et al. The effect of topical oestradiol on skin collagen of postmenopausal women. *Br J Obstet Gynaecol* 1995;102:985-9.
 52. Schmidt JB, Binder M, Macheiner W, Kainz C, Gitsch G, Beiglmayer C. Treatment of skin ageing symptoms in perimenopausal females with estrogen compounds. *Maturitas* 1994;20:25-30.
 53. Credi P, Faivre B, Agache P, Richard E, Haudiquet V, Sauvanet JP. Effect of a conjugated oestrogen cream on ageing facial skin. A comparative study with placebo cream. *Maturitas* 1994;19:211-23.