

Una aproximación al conocimiento de los estrógenos y sus efectos en la piel

Resumen

Los estrógenos son hormonas esteroides, responsables del desarrollo de las características sexuales secundarias en la mujer y vitales para la función reproductiva. Son sintetizados mayormente en los ovarios en la etapa premenopáusica, y en tejidos periféricos, fundamentalmente el tejido adiposo luego de la menopausia. Afectan la función de varios órganos, siendo la piel, el órgano diana no reproductivo mayor, con capacidad de síntesis y de respuesta efectora. Ejercen sus acciones mediante receptores y con efectos sobre la epidermis, dermis y anexos cutáneos. En la epidermis modulan la proliferación de queratinocitos y actúan en la capa córnea mejorando la capacidad de retención hídrica y su función barrera. En la dermis mantienen la síntesis, cantidad y calidad de colágeno, favorecen el mantenimiento del espesor; mediante la mayor síntesis de ácido hialurónico, de cualidades hidrosópicas, mejoran la turgencia e hidratación cutánea. Sus efectos beneficiosos son observados sobre todo en la etapa posmenopáusica, previniendo y restableciendo los cambios no deseados relacionados al envejecimiento cutáneo.

Palabras clave: estrógenos; piel; menopausia; envejecimiento.

Introducción

Los estrógenos son hormonas esteroides, entre cuyas funciones fisiológicas en la mujer, destacan la de intervenir en el desarrollo de las características sexuales secundarias, regulación de la secreción de gonadotropinas para la ovulación, preparación de los tejidos para la respuesta a la progesterona, mantenimiento de la masa ósea, regulación de síntesis de lipoproteínas, prevención de la atrofia urogenital, regulación de la respuesta a la insulina y mantenimiento de la función cognocitiva.¹

Modulan la función de todos los sistemas orgánicos mayores en el cuerpo (sistemas reproductivo, óseo, nervioso, cardiovascular), siendo la piel, órgano diana no reproductivo mayor de su acción.²

Dra. Gertrudis Wiegert Fresen

Dermatóloga.
Instituto Nacional del Cáncer

An approach to the understanding of estrogen and its effects on the skin

Abstracts

Estrogens are steroid hormones, responsible for the development of secondary sexual characteristics in women and vital to the reproductive function. Synthesized mainly in the ovaries in the pre menopausal stage and in peripheral tissues, mainly adipose tissue after menopause. It affects the function of various organs, the skin being the non-breeding mayor target organ with capacity of synthesis and effector response. It exerts its actions through receptors and effects on the epidermis, dermis and cutaneous annexes. In the epidermis, it modulates the proliferation of keratinocytes and acts in the corneal layer to improve water retention capacity and its barrier function. In the dermis maintains the synthesis, quantity and quality of collagen, favoring the maintenance of the thickness; through the increased synthesis of hyaluronic acid, of hidrosopic qualities, improves the turgor and skin hydration. Its beneficial effects are observed on all in the menopausal stage, preventing and resetting the unwanted changes related to aging skin.

Key words: estrogens; skin; menopause; aging.

Síntesis de los estrógenos

El colesterol es el esteroide precursor del cual derivan todos los esteroides gonadales. Los ovarios son la fuente mayor de estrógenos en los años premenopáusicos. Las células granulosas del ovario, mediante la enzima aromatasa, convierten la androstenediona a estradiol. La enzima aromatasa también es necesaria en la conversión extraglandular de andrógenos a estrógenos en el tejido periférico. Aunque la aromatasa se encuentra en la piel, hueso, cerebro, su expresión en el tejido adiposo cuenta para la mayor parte de la elaboración periférica de estrógenos.²

La producción de estrógenos es regulada por el eje hipotálamo hipofisario y dependiente de acciones integradas de estos órganos con los ovarios.

La liberación pulsátil de hormona liberadora de gonadotropina por el hipotálamo, estimula a la glándula pituitaria a secretar hormona luteinizante (LH) y folículo estimulante (FSH). En el ovario, la LH estimula a las células tecales para producir androstenediona mientras la FSH estimula a las células granulosas a convertir la androstenediona a estradiol. El incremento sérico del estradiol, mediante un mecanismo de retroalimentación, regula la secreción pituitaria de LH y FSH manteniéndose de ese modo los niveles adecuados séricos de estradiol. Con la pérdida de la secreción de estradiol durante el climaterio, el control de la retroalimentación se pierde, observándose un incremento sérico de LH y FSH.²

En orden de potencia los estrógenos naturales son el 17 B estradiol, estrona y estriol.

La síntesis y acciones de estos estrógenos son complejas.

El estradiol es primariamente producido en los ovarios y es la forma biológicamente activa y predominante de estrógeno circulante antes de la menopausia. La estrona procede del estradiol en reacción reversible y también es producto de conversión periférica de la androstenediona, secretada por la corteza adrenal. Después de la menopausia la producción de estradiol es mínima y la estrona comienza a ser el estrógeno predominante a causa de la conversión continua a partir de la androstenediona en el tejido periférico. El estriol es secretado por la placenta en el embarazo.³

Mecanismo de acción

Los estrógenos ejercen sus efectos mediante receptores en la piel.

El receptor de estrógeno (RE) pertenece a la superfamilia de receptores nucleares que además incluye a los de hormonas esteroides, tiroideas, vitamina D₃ y ácido retinoico.⁴

El RE tiene una estructura modular con distintos dominios funcionales. Se destacan el dominio de unión al DNA, el de unión al ligando y el de activación transcripcional.¹

La unión al ligando (estradiol) activa el receptor que actúa como factor de transcripción, uniéndose a los elementos de respuesta estrogénica en las regiones regulatorias del ADN pertinente.² Aunque los RE y otros receptores nucleares pueden directamente interactuar con la maquinaria transcripcional general, otros factores como co-activadores o co-represores podrían también participar en este proceso. La acción tejido específico de los estrógenos se presume sea regulada por la presencia o ausencia de estos co-reguladores en ese tejido particular.¹

Fue recientemente sugerido que los estrógenos y otras hormonas esteroides sexuales pueden afectar las células mediante mecanismos que no comprometen transcripción y expresión de genes sino mediante la activación de vías de señalización citoplasmática y con participación de un RE de la membrana plasmática.²

Se han identificado 2 tipos de RE: alfa y beta. Son distintas proteínas, codificadas por genes separados y localizados en diferentes cromosomas. El RE beta está localizado en el cromosoma humano 14 y el RE alfa en el cromosoma 6.^{2,4} Ambos muestran 60 % de homología en su dominio de unión al ligando, con casi igual afinidad para el estradiol. Tienen diferente distribución tisular.

RE han sido detectados en los diferentes componentes de la piel y de los anexos y están ampliamente distribuidos. La cantidad de expresión varía en las diferentes zonas corporales, más en rostro y menos en mamas y muslos. El RE beta es el predominante en piel humana con fuerte expresión en epidermis (estrato basal, espinoso), fibroblastos dérmicos, vasos sanguíneos y folículo piloso. Queratinocitos,

fibroblastos y glándula sebácea expresan ambos receptores. En el folículo piloso RE alfa es identificado en células de la papila dérmica y el beta en vaina radicular externa, células de la matriz y de las papilas dérmicas.^{2,5}

La variación en la distribución de receptores sugiere que cada uno tiene un rol celular específico diferente, no dilucidado hasta hoy.⁵

Estrógenos y piel

Sumado a sus funciones de barrera, regulación de la temperatura, secreción y excreción, función inmunológica, síntesis de vitamina D, entre otras, la piel es considerada como órgano endocrino.

En ella se hallan definidos la mayoría de los caracteres sexuales secundarios.

Diferentes hormonas esteroideas (estrógenos, progesterona, andrógenos) tienen acción sobre la piel y niveles adecuados son necesarios para mantener su integridad estructural y capacidad funcional.

La distribución de la grasa subcutánea y del vello corporal, así como su suavidad al tacto son características de la piel femenina y están determinadas por el balance de las acciones de estrógenos/andrógenos.⁶

La piel es un órgano de respuesta a la acción estrogénica y también de síntesis. Evidencian esta acción, la expresión de receptores estrogénicos, la identificación de actividad aromataza y las observaciones de estudios con terapia hormonal sustitutiva (THS) en mujeres posmenopáusicas.

Los efectos cutáneos de los estrógenos no están enteramente comprendidos. De las hormonas que declinan con la edad los estrógenos parecen tener el efecto más dramático en la piel.

Los estrógenos tienen una función importante en varios componentes de la piel humana, incluyendo la epidermis, dermis, vasculatura, folículo piloso, glándula sebácea.

A medida que la población de mujeres posmenopáusicas aumenta, el interés de los efectos de los estrógenos crece. El hipoestrogenismo relativo que acompaña a la menopausia, exacerba los efectos deletéreos del envejecimiento tanto intrínseco como ambiental.⁷

La privación de estrógenos puede inducir arrugas, sequedad, atrofia, laxitud, retardo en la cicatrización de heridas, oleadas de calor y atrofia vulvar.²

Los estrógenos previenen el envejecimiento cutáneo influenciando el espesor, elasticidad, presencia de arrugas y humedad.

Efectos de los estrógenos en la epidermis

Se conoce en parte la acción de estrógenos exógenos sobre la epidermis mediante ensayos con THS.

Diferentes estudios demostraron que son capaces de incrementar la proliferación de queratinocitos, mejorando entonces el grosor de la epidermis.

Incrementan además la capacidad de retención de agua del estrato córneo e influyen la capa lipídica epidérmica, contribuyendo a una mejor hidratación cutánea. Esta acción mejora la función barrera y previene la xerosis. Es incierto si los estrógenos endógenos juegan un papel similar a lo largo de la vida.⁷

Efectos de estrógenos en la dermis

El colágeno representa el 70 a 80% del peso seco de la piel con predominio de colágeno dérmico.

La cantidad en adultos es bastante estable, mostrando su contenido y variabilidad regional. Es continuamente degradado y reemplazado, mostrando disminución de su biosíntesis con la edad. En dermis se encuentra colágeno de tipo I (80%) predominando en la dermis reticular y el III (15%) en la dermis papilar.⁸

El grosor de la piel está directamente relacionado con la cantidad y calidad del colágeno.

El metabolismo celular dérmico es influenciado por el estado de hipoestrogenismo de la menopausia, llevando a cambios en el contenido de colágeno, alteración en la concentración de glicosaminoglicanos y del contenido de agua. Alteraciones en el contenido de colágeno llevan además a una disminución de la elasticidad y resistencia cutáneas.⁹

Brincat y col demostraron una disminución del espesor y del contenido de colágeno cutáneo, paralela a una reducción de la densidad mineral ósea en los años siguientes a la menopausia, particularmente en los años posmenopáusicos iniciales.¹⁰

La mayoría de los estudios sugieren que la pérdida de colágeno está más estrechamente relacionada a la edad postmenopáusica que a la edad cronológica, reflejando cambios hormonales.

La humedad cutánea no es solamente dependiente de las funciones epidérmicas. La dermis contribuye a la capacidad de retención del agua, mediante su contenido de glicosaminoglicanos hidrofílicos. La disminución del contenido de los mismos ha sido demostrada con el envejecimiento y exacerbada en los años que siguen a la menopausia, contribuyendo a la sequedad de la piel, disminución de la turgencia, aparición de arrugas y atrofia.^{11,12}

La THS es capaz de incrementar la actividad de los fibroblastos, modular la cantidad y calidad del colágeno, inducir síntesis de ácido hialurónico y glicosaminoglucanos, mantener la cantidad y morfología de las fibras elásticas e incrementar la eficacia de utilización de nutrientes como el Mg y Zn necesarios para la síntesis de ácido hialurónico.

Cambios en las fibras elásticas cutáneas han sido reportados luego de la aplicación de estríol en la piel de mujeres posmenopáusicas. Estos cambios incluyen engrosamiento de las fibras elásticas en la dermis papilar y una mejor orientación y leve incremento en cantidad.¹³

Estrógenos y pigmentación cutánea

La pigmentación cutánea está determinada por factores genéticos, ambientales y hormonales, los cuales influyen la síntesis de melanina en los melanocitos y la distribución de la melanina en la epidermis. Los estrógenos regulan la pigmentación cutánea. Un incremento en la pigmentación cutánea debido a un aumento de las hormonas ováricas y/o pituitarias es común durante el embarazo. El melasma ocurre en áreas fotoexpuestas y es exacerbado por el embarazo y los contraceptivos orales. Con el ciclo menstrual han sido reportados variaciones de la pigmentación cutánea las que podrían resultar de acción sinérgica de estrógeno y progesterona.¹¹

Estrógenos y folículo piloso

Estrógenos suministrados a la piel mediante la circulación periférica o localmente producidos bajo la influencia de la aromataasa, tienen efectos documentados sobre los folículos pilosos y glándulas sebáceas.¹

El ciclo de crecimiento del pelo comprende 3 estadios, todos potencialmente influenciados por el estrógeno: crecimiento (anágeno), regresión estructural (catágeno) y reposo (telógeno).

Los niveles de expresión de RE en la papila del folículo piloso, parecen estar relacionados a las fases del ciclo piloso. Los estrógenos prolongan el periodo anágeno del pelo de cuero cabelludo, incrementando la proliferación celular. Ejercerían también la inducción de la expresión de receptores de andrógenos o el incremento de factores de crecimiento importantes para el crecimiento piloso.¹

Los niveles sistémicos elevados de estrógenos durante el embarazo, prolongan la fase anágena del folículo piloso y la disminución de los niveles en el post parto, determinan que el excesivo número de pelos en anágeno entren a la fase telógena simultáneamente, resultando frecuentemente en alopecia clínicamente significativa, el denominado efluvio telógeno. La alopecia androgenética (AAG) también conocida como alopecia de patrón femenino es muy común y más frecuentemente observada después de la menopausia, sugiriendo un rol de los estrógenos o del índice estrógeno/andrógeno.

Niiyama y col (2001) han reportado la capacidad del estrógeno para modificar el metabolismo de los andrógenos en la papila dérmica del folículo piloso. Demostraron que el estradiol disminuye la cantidad de dihidrotestosterona (DHT) en el folículo piloso humano induciendo actividad aromataasa. La aromataasa incrementa la conversión de testosterona a estradiol, disminuyendo entonces la cantidad de testosterona disponible para la conversión a DHT. Esto podría explicar el efecto beneficioso del tratamiento con estrógenos en AAG.¹⁴

Efectos de los estrógenos en la cicatrización de heridas

El envejecimiento determina una alteración en la cicatrización de heridas caracterizado por el cierre retardado, el incremento de la inflamación local y excesiva actividad proteolítica. En mujeres, esta declinación en la efectividad de los mecanismos de reparación cutáneos siguen a la menopausia. Una serie de estudios clínicos han demostrado que los estrógenos mejoran el proceso de la cicatrización. La administración de estradiol tanto sistémica como tópica son capaces de revertir los defectos en la reparación. En contraste, los andrógenos retardan la reparación e interfieren con la acumulación de proteínas estructurales que constituyen la dermis dañada.¹⁵

Conclusión

Los estrógenos son hormonas esteroides, imprescindibles para el desarrollo de las características sexuales secundarias y para la función reproductiva en la mujer.

Se ha comprobado que la piel es órgano fundamental de acción de los mismos con capacidad efectora y de síntesis, funciones avaladas por la expresión de RE y presencia de actividad aromatasa.

Modulan la estructura y función cutánea con acciones sobre la epidermis y fundamentalmente la dermis, regulando el metabolismo del colágeno y glicosaminoglicanos.

Sus efectos beneficiosos mayores son comprobados mediante los estudios con THS, que muestran prevención y mejoramiento de los cambios relacionados al envejecimiento cutáneo.

Bibliografía

1. Nelson, L. Bulun, S. Estrogen production and action. *JAAD Set* 2001.Vol 45 Issue 3 supl,116-124.
2. Hall, G Phillips, T. Estrogen and skin: The effects of estrogen, menopause and hormone replacement therapy on the skin.*JAAD Oct* 2005.Vol 53 Issue 4, 555-568.
3. Gruber CJ, Tschugguel W, Schneeberger C, et al. Production and actions of estrogens. *N Engl J Med.* Jan 31 2002;346(5):340-52.
4. Shah, MG, Maibach, HI Estrogen and skin: an overview. *Am J Clin Dermatol* 2001;2: 143-150.
5. Thornton,MJ.The biological actions of estrogens on skin. *Experimental Dermatology* 2002: 11: 487-502.
6. Thornton, MJ. Oestrogen receptor beta is de predominant oestrogen receptor in human scalp skin.*Experimental Dermatology.*April 2003. Vol 12 Issue 2: 181-190.
7. Allevato, M y colab. Menopausia y piel. *Act Terap Dermatol* 2010; 33: 262.
8. Castelo Branco, C. Piel y menopausia: influencia de los estrógenos y del tratamiento hormonal sustitutivo en el envejecimiento cutáneo. *Piel* 2003; 18 (3): 153-9
9. Skin aging and menopause: implications for treatment. *Am J Clin Dermatol* 2003 4: 371-8.
10. Brincat, M. A study of the decrease of skin collagen content, skin thickness, and the bone mass in postmenopausal women. *Obstet Gynecol* 1987;70:840-845.
11. Verdier, S. Biology of estrogens in skin: implications for skin aging. *Experimental Dermatology.*Feb 2006 Vol 15 Issue 2: 86-94.
12. Effect of estrogens on skin aging and potencial role of SERMS. *Clinical interventions in aging:* 2(3) 283-297.
13. Punnonen, R. Local estriol treatment improves the structure of elastic fibers in the skin of postmenopausal women. *Ann Chir Gynaecol* 1987: 202 (Suppl.): 39-41.
14. Niiyama, R. Influence of estrogens on the androgen metabolism in different subunits of human hair follicles. *Eur J Dermatol* 2001: 11 (3): 165-168.
15. Guilliver, SC. Sex steroids and cutaneous wound healing: the contrasting influences of estrogens and androgens.*Climacteric* 2007 Aug;10(4):276-88.

Correspondencia: gwf55@hotmail.com