

# IMPACTO DEL HIPOESTROGENISMO A NIVEL DE PIEL MUCOSAS Y FANERAS

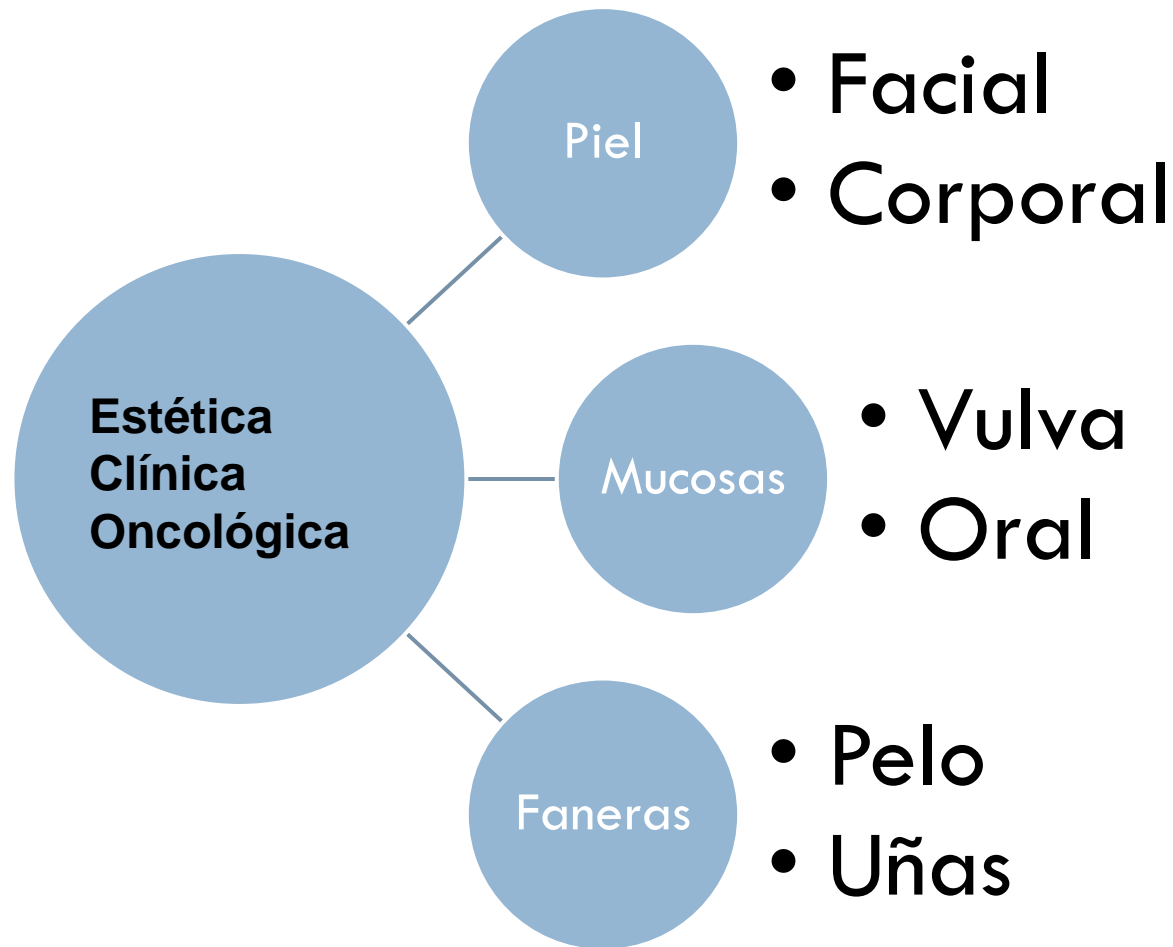
Dra. Lucrecia Juarez

# Objetivos

---

- Manifestaciones dermatológicas
- Diagnóstico adecuado
- Tratamiento oportuno
- **Mejorar la calidad de vida**

# Manifestaciones hipoestrogenismo



# Impacto del envejecimiento cutáneo

- Apariencia física es un factor poderoso en la interacción humana
- La condición de la piel de una persona puede afectar profundamente su calidad de vida
- **La piel envejecida impacta en la salud física y mental, principalmente en las mujeres**

Finlay AY. Semin Cutan Med Surg 1998;17:291-296

Graham JA, Kligman AM. Int J Cosmet Sci 1985;7:85-97

Kligman AM. NY:Raven Press;1989. pp347-355



# Envejecimiento cutáneo

**MULTIFACTORIAL**

**genética**

**endógeno**

**ambiental**

Envejecimiento...

Intrínseco y extrínseco

# Envejecimiento intrínseco (EI)



Envejecimiento cronológico.....no prevenible

# Envejecimiento intrínseco



## Programado genéticamente

- Disminución del metabolismo
- Envejecimiento fisiológico
- Edad
- **Estado hormonal (menopausia)**
- Enfermedades metabólicas (diabetes, insuficiencia renal)



# Envejecimiento extrínseco (EE)

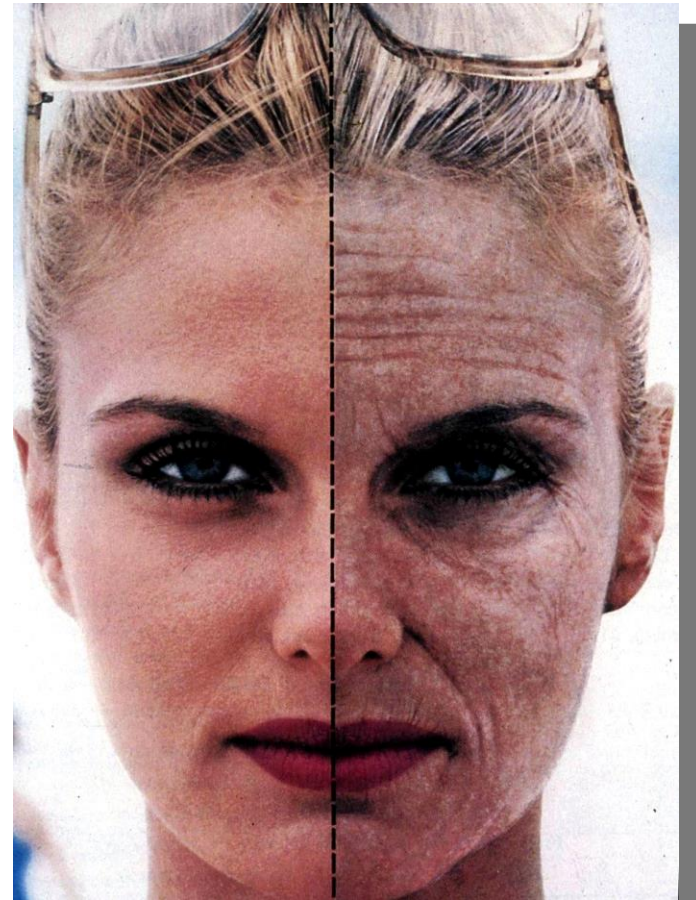
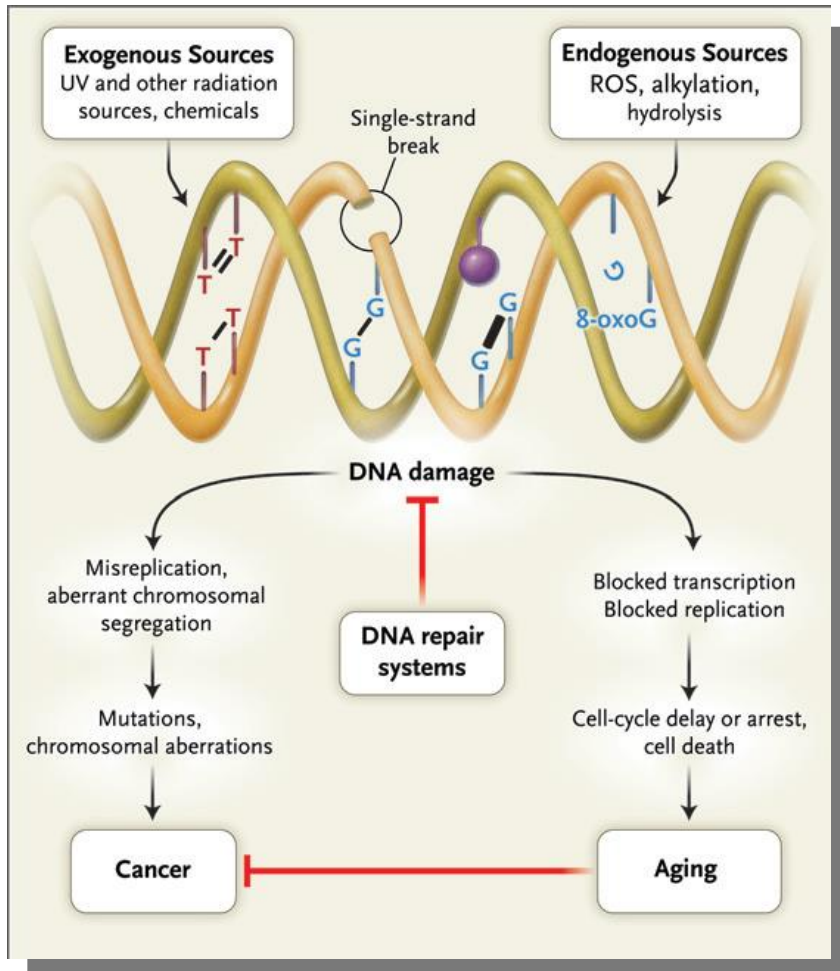


Prevenible..... Sol, medio ambiente, estilo de vida...

# Envejecimiento cutáneo

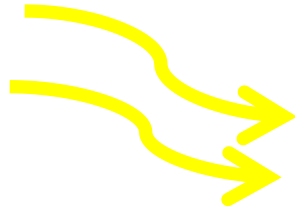
Mecanismos...

# Envejecimiento cutáneo: mecanismos



Molecular Origins Of Cancer. DNA Damage, Aging, and Cancer. Jan H.J. Hoeijmakers, Ph.D.  
(N Engl J Med 2009;361:1475-85.)

# Fotodaño episódico



↓ Formación de colágeno



*TGF-β*

ROS

EGF-R

AP-1



MAPK--C-jun

↑ Colagenasa

Metabolismo oxidativo  
(daño continuo)

↑ Fragmentación del colágeno



↓ Tensión mecánica fibroblasto

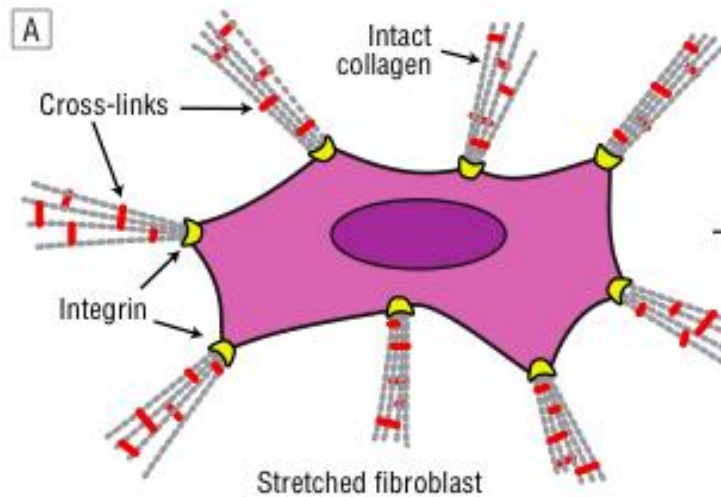


# Looking Older

## *Fibroblast Collapse and Therapeutic Implications*

Gary J. Fisher, PhD; James Varani, PhD; John J. Voorhees, MD

*Arch Dermatol.* 2008;144(5):666-672

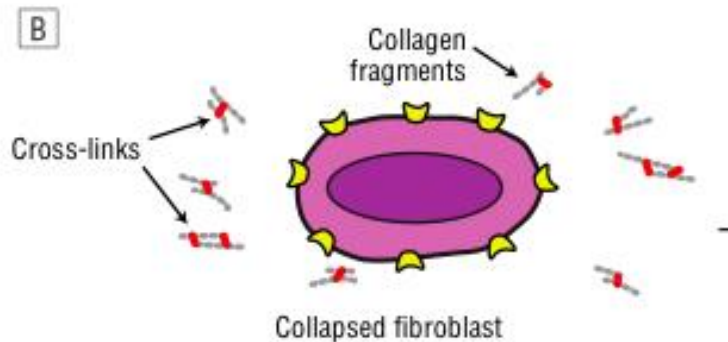


### **Piel Joven o fotoprotegida**

Tensión mecánica: normal

Procolágeno: normal

Colagenasa: normal



### **Piel envejecida o fotodañada**

Tensión mecánica: disminuida

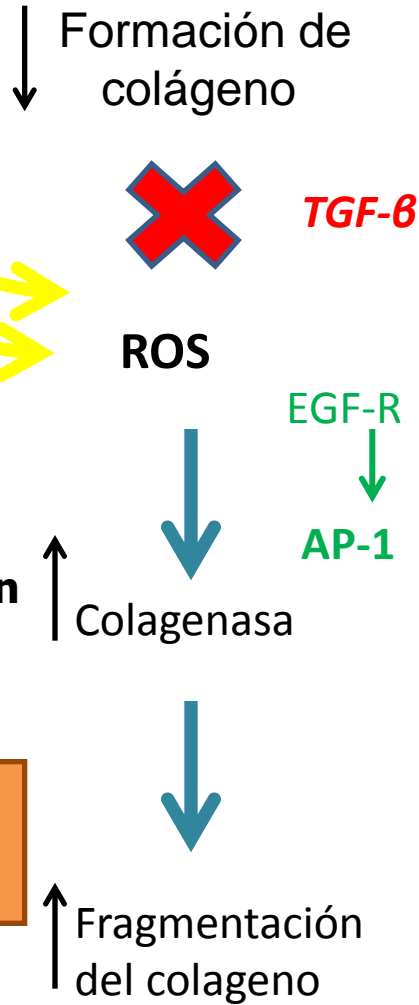
Procolágeno: disminuído

Colagenasa: aumentada

## Fotodaño episódico

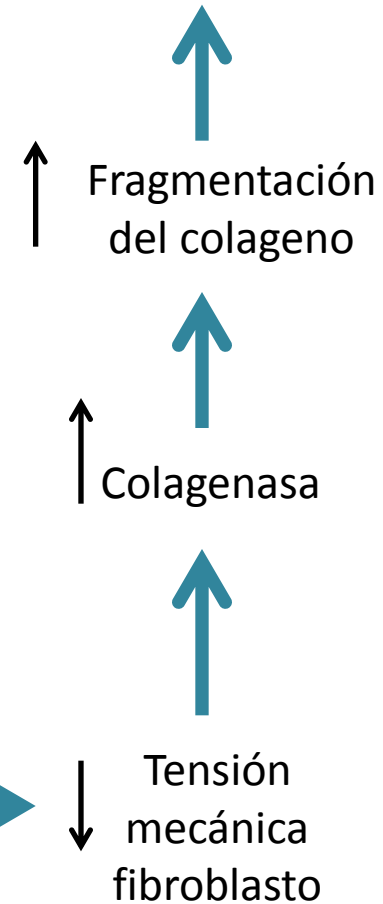


Metabolismo oxidativo  
(daño continuo)



## Envejecimiento cutáneo

Pérdida de colágeno permanente



# Envejecimiento: mecanismos

REVIEW

Dermato-Endocrinology 4:3, 259–270; July–December 2012; © 2012 Landes Bioscience

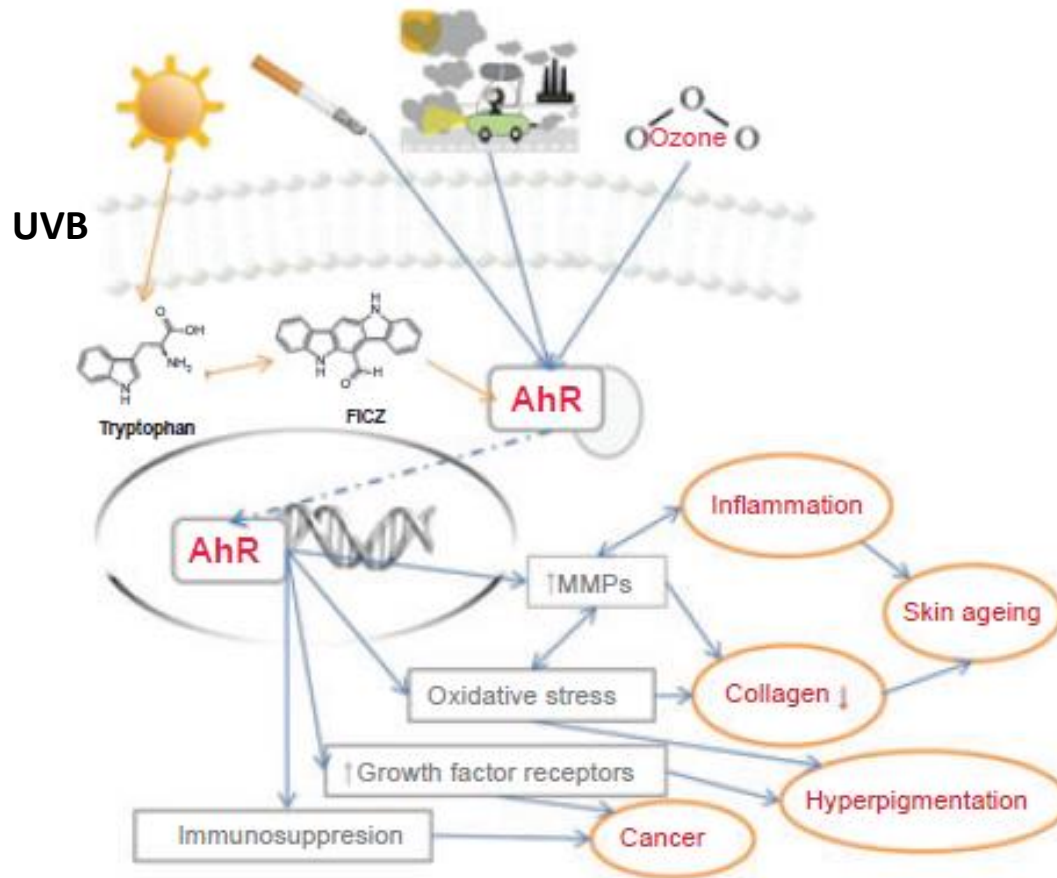
## **Advanced glycation end products** Key players in skin aging?

Paraskevi Gkogkolou and Markus Böhm\*

Department of Dermatology; Laboratory for Neuroendocrinology of the Skin and Interdisciplinary Endocrinology; University of Münster; Münster, Germany

AGEs: productos de glicación avanzada

# Aryl hydrocarbon receptor (AhR)



Queratinocitos  
Fibroblastos  
Melanocitos  
Cel Langerhans

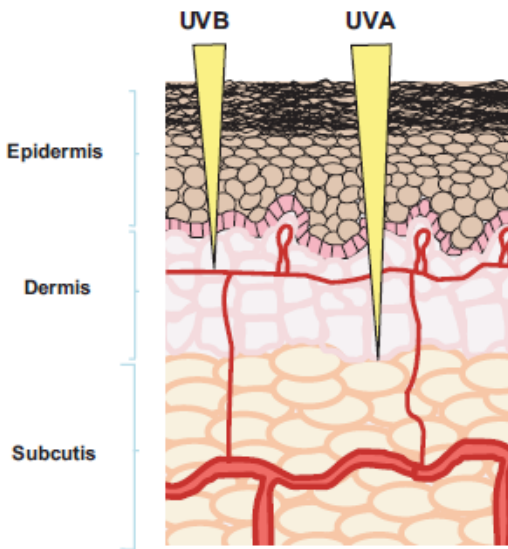
**Beyond UV radiation: A skin under challenge** E. Dupont\*, J. Gomez\* and D. Bilodeau†  
International Journal of Cosmetic Science, 2013, 1–9



# Envejecimiento extrínseco

Principales causas...

# RUV efectos clínicos y moleculares



## Efectos agudos

Quemadura pigmentación

Daño DNA

p 53

inmunosupresión

- Cell cycle control (p21/WAF1/CIP1)
- Apoptosis (Bax, Bcl-2, FAS/Apo1)
- Maintenance of genomic stability
- DNA replication & repair (GADD45)
- Angiogenesis inhibition

## Efectos crónicos

fotoenvejecimiento

Daño DNA

mutaciones

inmunosupr

Cáncer piel

**Effects of Solar Radiation on the Skin**  
*J Cosmet Dermatol* 2012 Jun;11(2):134-43  
**UV Radiation and the Skin**  
*Int. J. Mol. Sci.* 2013, 14, 12222-12248

# Tabaco y piel

## Rol como médicos WHO epidemia

Humo: aerosol complejo de sustancias químicas  
Afecta la piel -**Exposición directa**  
-**Indirecta (Torrente sanguíneo)**

Cicatrización de heridas  
Microcirculación  $< O_2$   
Fibroblastos inh migración  
 $<$  actividad  
Infecciones  
 $<$  fuerza tensil

Envejecimiento prematuro  
Elastosis  
 $\uparrow$  MMP  
FGT- $\beta$  anómalo  
 $\downarrow$  colágeno tipo 1

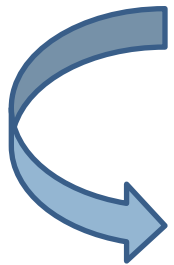
# Envejecimiento intrínseco

Efectos del hipoestrogenismo...

# Biología de los estrógenos

## Via clásica

- Receptor nuclear ER $\alpha$
- **Receptor nuclear ER $\beta$**



Transcripción génica

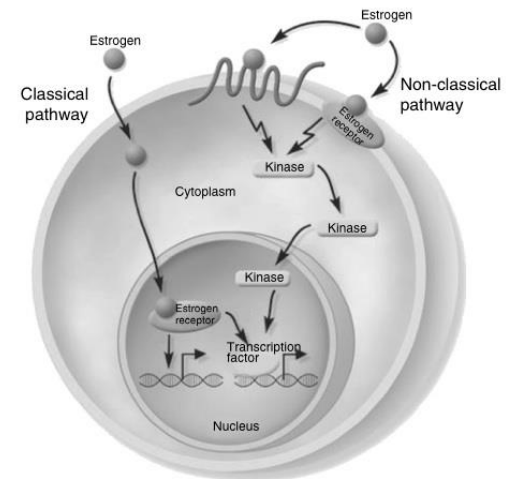
## Via no clásica

- Receptores de membrana plasmática



CA $^{++}$ , AMPc, MPK

Se encuentran en **> concentración en**  
**rostro, genitales y miembros**  
**inferiores**





# Envejecimiento celular: rol de los estrógenos

## **Daño oxidativo**

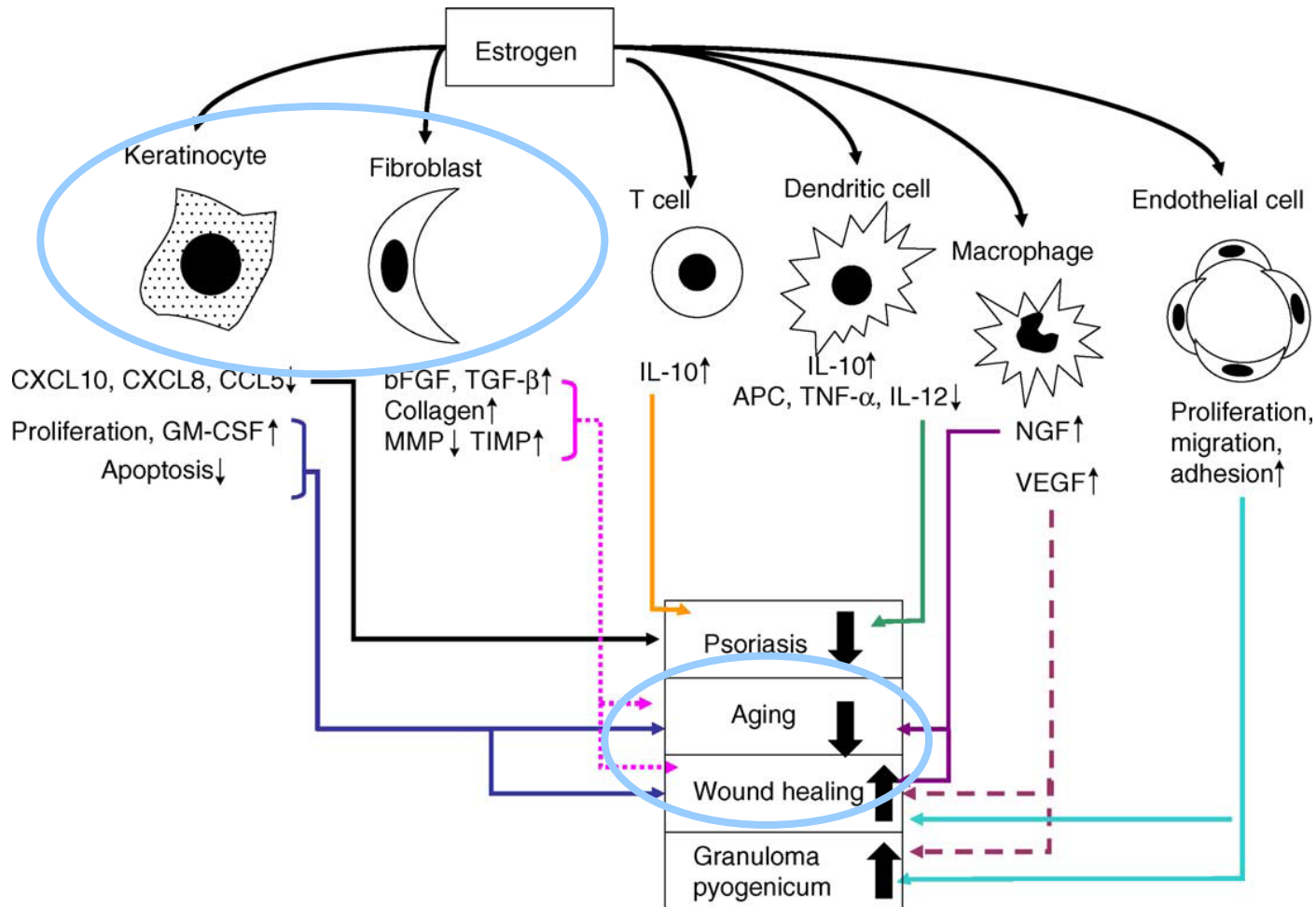
- Efecto antioxidante directo
- Efecto antioxidante indirecto (inducción enzimas antioxidantes)

## **Senescencia**

- Aumento actividad telomerasa

1. Baeza . 2010 Ratas ooforectomizadas tiene mayor glutatión oxidado, peroxidación lipídica , daño DNA m
2. Borrás 2006 .Estradiol y fitoestrogénos Ginesteín reduce la producción de peróxido de hidrógeno en células MCF-7
3. Tresguerres 2008.Queratinocitos de ratas añosas exhiben lipo-peroxidación y apoptosis que revierte con tratamiento estrógeno

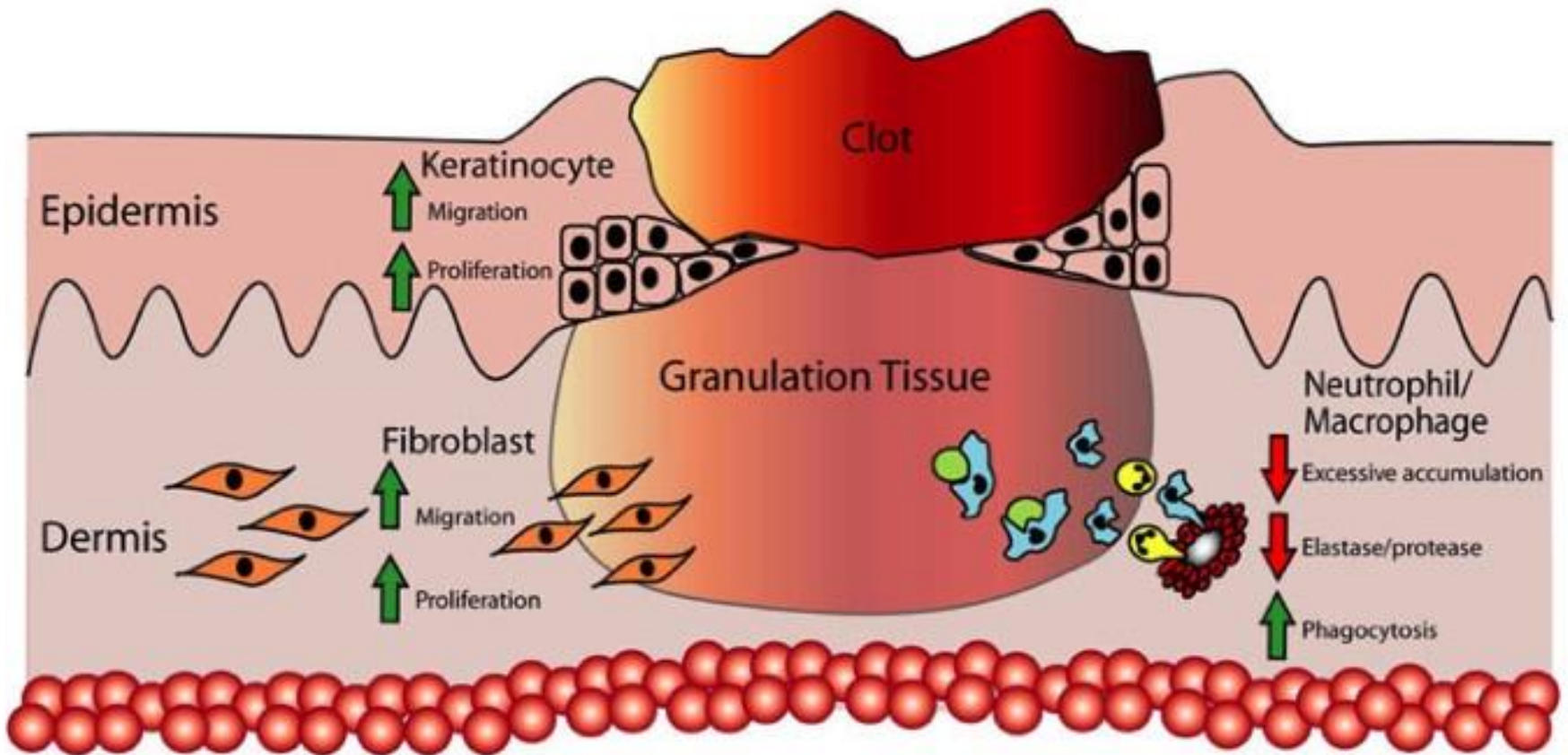
# Estrógenos y piel



Regulatory roles of sex hormones in cutaneous biology and immunology .  
*(Journal of Dermatological Science (2005) 38, 1–7)*



# Estrógenos: cicatrización



# Estrógenos: barrera cutánea (BC)

## Epidermis

- Aumento lípidos superficie
- Disminución TEWL

## Dermis

- Aumento glucosaminoglicanos
- Aumento H<sub>2</sub>O

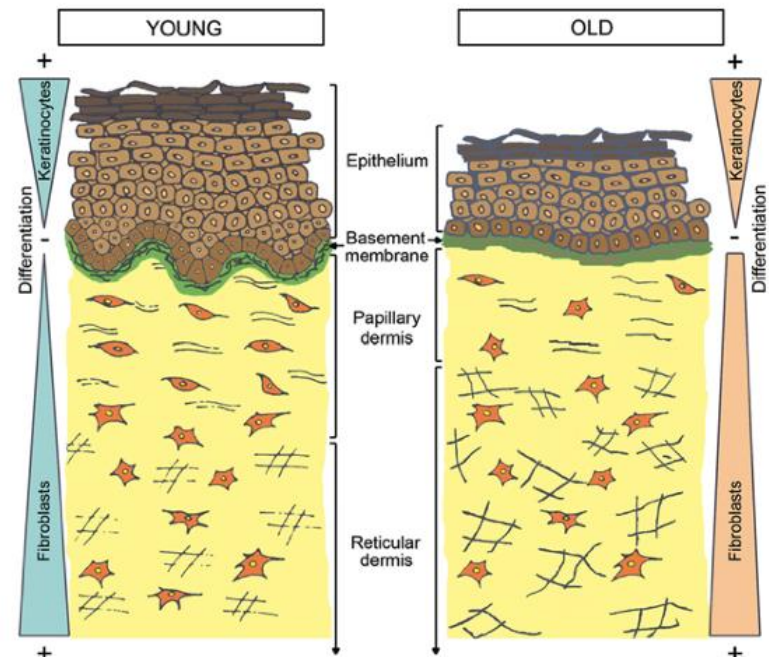


**Mejor función barrera cutánea**

# Fisiología de la piel envejecida

# Fisiología de la piel envejecida

Pérdida de celularidad  
Aumento en la degradación de la matriz extracelular

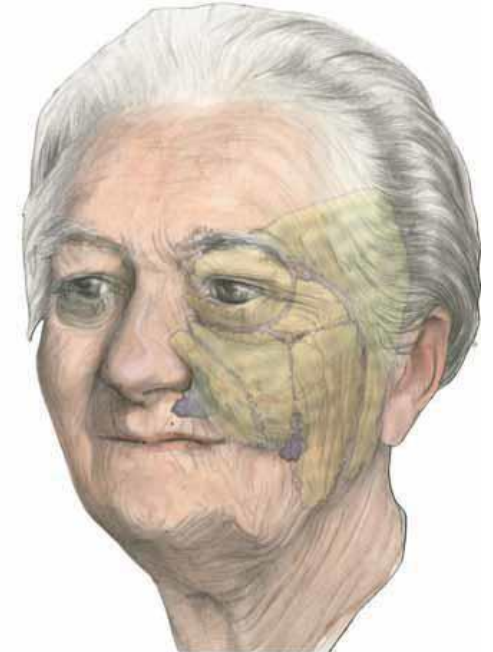


# Fisiología de la piel envejecida

Pérdida de celularidad

Aumento en la degradación de la matriz extracelular

Estructura ósea  
Tejido adiposo  
subcutáneo



# Envejecimiento cutáneo

## Cambios estructurales

- Afinamiento
- Sequedad
- Arrugas
- Flaccidez < elasticidad
- Pigmentación irregular
- Alopecia
- < Sudoración

## Cambios funcionales

- Función de barrera
- Cicatrización
- Inmunidad
- Termoregulación
- Síntesis de vit D
- Cáncer de piel

# Envejecimiento: consulta dermatológica



Se manifiesta por una gran cantidad de **signos y síntomas**



# Envejecimiento intrínseco

- Áreas no fotoexpuestas
- Piel atrófica
- Xerosis
- Arrugas finas
- Color homogéneo





# Envejecimiento extrínseco



## Tipo atrófico

Arrugas finas

Atrofia epidérmica

Telangiectasias

Alteraciones pigmentarias

Queratosis actínicas

Cáncer de piel

## Tipo hipertrófico

Arrugas profundas

Pocos cambios pigmentarios

< eritema

< queratosis actínicas

< cáncer de piel



# Climaterio: alteraciones funcionales

Xerosis difusa

↓ Humedad

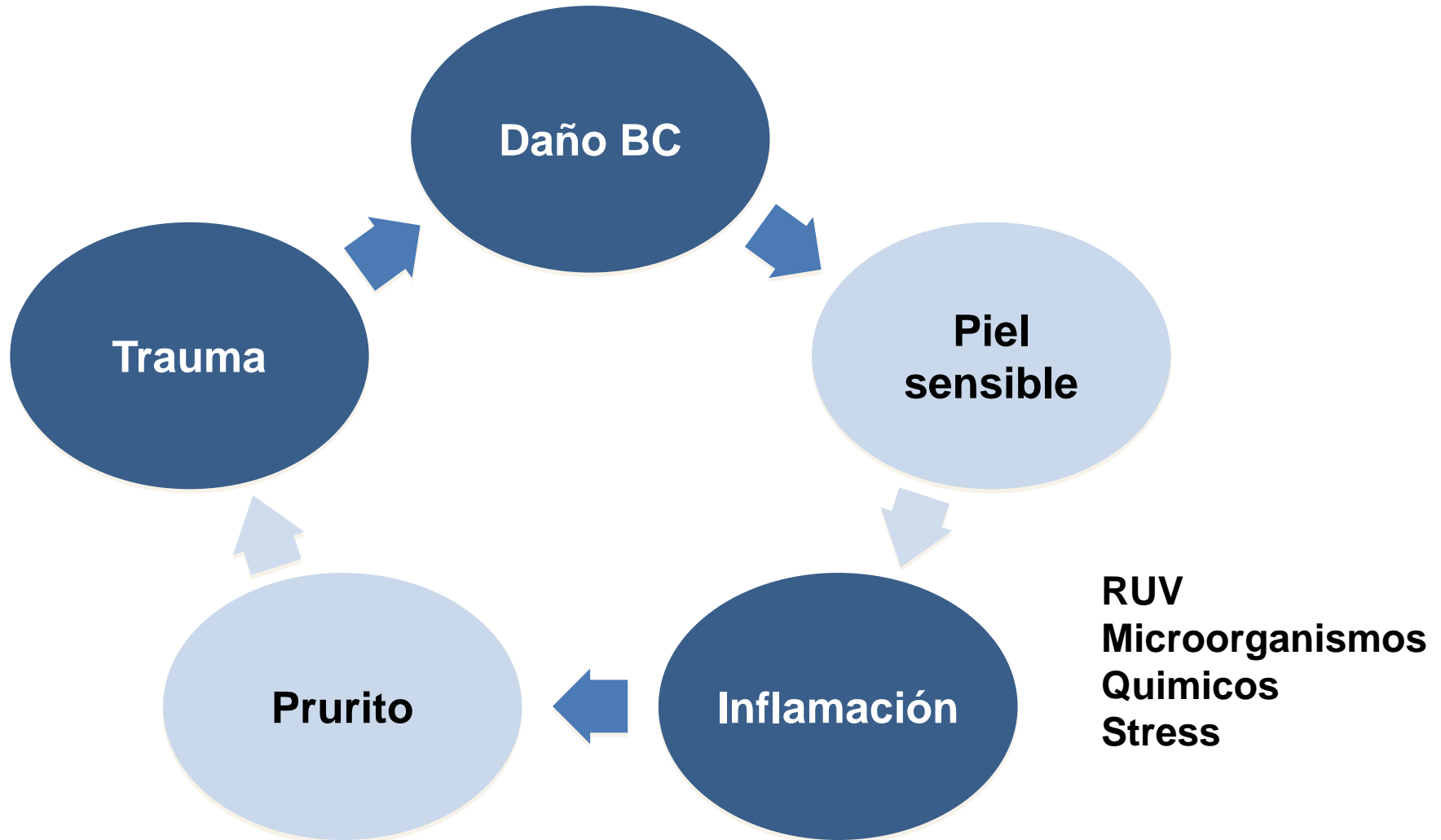
↓ Temperatura

↑ Reactividad vascular

Estado proinflamatorio



# Climaterio: alteraciones funcionales



# Colágeno y climaterio

- La pérdida de colágeno se correlaciona más con la deficiencia de estrógenos que con la edad cronológica
- En los 5 años posteriores a la menopausia disminuye en un 30 %



**Envejecimiento cutáneo  
Trauma-hematomas-infección**

# Terapia de reemplazo hormonal (THR)

↑ Lípidos de la Barrera Cutánea

↑ Glicosaminoglicanos

↑ Colágeno dérmico

Mejor cicatrización

✓ **Propiedades antiaging**

**Estrógenos tópicos**

↑ colágeno solo en piel NO  
fotodañada

**El envejecimiento cutáneo no constituye  
una indicación para TRH**

Induction of collagen by estradiol: difference between sun-protected and photodamaged human skin *in vivo*. *Arch. Dermatol.* **144**, 1129–1140 (2008).

# Envejecimiento cutáneo

Estrategias de manejo...



**prevenir**



0

21

40

80

**Sol y RUV**

**Polución ambiental**

**Tabaquismo**

**Dieta hipercalórica/ hiperglicémica**

**Stress**



mejorar +  
restaurar



0

21

40

80

**Protectores  
solares  
Humectantes**

**Medicamentos y cosmeceuticos tópicos  
Procedimientos ablativos y no ablativos  
Neurotoxina, rellenos, skinboosters  
Cirugía**



# Protectores solares

Productos de amplio espectro UVB y UVA

**SunProtector Factor** >15 UVA +50 UVB

## Indicaciones

- ✓ Protegen del Cáncer de piel y envejecimiento precoz
- ✓ Resistentes al agua por 40 o 80 minutos
  
- Reaplicar cada 2 horas

Sunscreen and prevention of skin aging. *Ann Intern Med.* 2013;158:781-790.

# Retinoides

**Tretinoína (*all trans retinoic acid*) (0,025-0,2%)**

Isotretinoína tópica (0,05-0,1%)

Tazarotene (0,01-0,1%)

**Adapalene (0,1-0,3%)**

Retinol

Retinaldehido

## **Indicaciones:**

Daño actínico crónico

Reparación de arrugas

Acné

Efecto adverso:

✓ **Dermatitis retinoide**

# Acido retinoico

Hiperplasia epidermica  
Compactacion estrato corneo  
Engrosamiento capa granulosa  
↓ Hipertrofia melanocitos  
Formacion de nuevo colageno (TGF- $\beta$ )  
↓ Elastosis  
Inhibicion MMP inducidas por UVB

✓ Receptores intracelulares antagonizan las vías de señales RUV

Tretinoína 0,05%  
12 meses



# Cosmeceúuticos: categorías

- Hidratantes/ Reparadores de BC
- Antioxidantes
- Antiinflamatorios
- Exfoliantes
- Despigmentantes
- Reparadores de colágeno
- Protectores solares

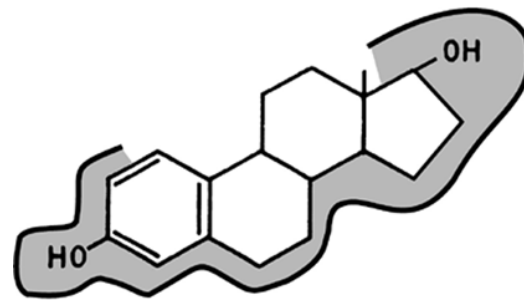
# Climaterio: cosmeceútico ideal

- **Xerosis:** Hidratantes
- **Sensibilidad:** Antiinflamatorios
- **Envejecimiento intrínseco y extrínseco:**
  - ✓ Fitoestrógenos
  - ✓ Antioxidantes
  - ✓ Exfoliantes
  - ✓ Fotoprotectores

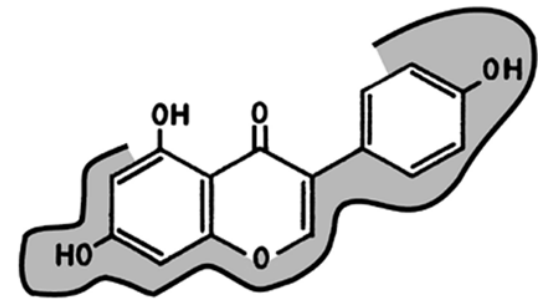


# Isoflavonas de soja

- Daidzein y genistein son las principales
- En menor cantidad glycitein
- Glicósidos: daidzin, genistin y glycitin
- Principal responsable de los efectos biológicos: **GENISTEIN**



Estradiol



Genistein

# Genistein: fitoestrógeno



- Se une a ER $\alpha$  y ER $\beta$
- Inh. Metaloproteinasas
- Estimula la síntesis de colágeno

Topical and oral estrogens revisited for antiaging purposes  
**(Fertility and Sterility Vol. 84, No. 2, August 2005)**

Effect of estrogens on skin aging and the potential role of selective estrogen receptors modulators. **(Climateric 2007; 10:289-97)**



# Genistein



## Topica

- Antioxidante
- ↑ Acido hialurónico
- Fotoprotección
- Cáncer de piel

## Oral

- Cardiovascular (LDL)
- Osteoporosis
- Cáncer: inh. Tyrosin Protein Kinasas (TPKs)

Estrogen and skin: The effects of estrogen, menopause, and hormone replacement therapy on the skin. (*J Am Acad Dermatol 2005;53:555-68.*)

# Hidratantes

- Oclusivos
- Humectantes
- Lípidos fisiológicos

## Reestablecen

1) hidratación-humectación

2) lípidos de barrera/ Relipidizan

*colesterol, ceramida, ácidos grasos libres*



# Antioxidantes



- **Soja**
- Idebenone
- **Vitaminas C, E, ácido ferúlico**
- Coffeberry
- Acido alfa lipoico
- Té
- Yquem
- Vitis vinifera

# Vitamina C

- **Síntesis de colágeno y elastina**
- ↓ Eritema UVB y oxidación UVA
- Inhibe Tirosinasa
- Interviene síntesis de ceramidas
- **Actividad antiinflamatoria**
- Dosis tópica : 3 -17%
- Inestable: oxidación



# Vitamina E

- Vegetales frescos y sus aceites, cereales y nueces
- Alfa tocoferol es el más abundante
- **Es el principal antioxidante fisiológico BC**
- ↓ Daño agudo y crónico RUV
- Lo regeneran: Vit C, Co Q10, Glutathion
- Dosis tópica: 1 - 5%



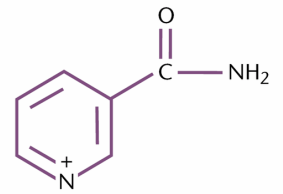
Cosmeceuticals vitamins. (*Clinics in Dermatology* (2009) 27, 469–474)

# Antiinflamatorios

- **Niacinamida**
- Extracto de licorice
- Avena
- Resveratrol
- Acido azelaico
- Aloe vera
- Chamomile
- Pycnogenol
- Lycopene
- Silymarin
- Quercitin
- Alantoína
- Feverfew



# Niacinamida (vit B3)



## □ ↓ TEWL

- ✓ Producción de lípidos bicapa
- ✓ Síntesis de filagrina

## □ ↓ Enrojecimiento

- ✓ BC, antiinflamatorio

## □ Antienvjecimiento

- ✓ Aumento colágeno

## □ ↓ Pigmentación

- ✓ Inh. transferencia de melanosomas

## □ Antiacne

- ✓ ↓ Sebo,  
antiinflamatorio

Nicotinamide – biologic actions of an emerging cosmetic ingredient  
(*International Journal of Cosmetic Science*, 2005, 27, 255–261)

## Vitamin B Derivative Reduces Risk for Further Skin Cancer

Zosia Chustecka | May 13, 2015

An inexpensive vitamin B<sub>3</sub> product, widely available over the counter, has been shown to reduce significantly the risk of developing further skin cancers in patients who have already been diagnosed with nonmelanoma skin cancer. The product is nicotinamide, taken orally 500 mg twice daily.

"This is the first clear evidence that we can reduce skin cancers using a simple vitamin, together with sensible skin protection," commented senior study author Diona Damian, MBBS, PhD, professor of dermatology at the Dermatology University of Sydney in Australia.

- ❖ Vitamina B3 (niacinamida/nicotinamida) 500-1000mg 2v/d 12 meses
- ❖ Pacientes con antecedente de cáncer de piel no melanoma (CPNM)
- ❖ Disminuye riesgo nuevos CPNM en grupo niacinamida vs placebo **75%**



# Exfoliantes

- Alfa hidroxiaácidos
- Beta hidroxiaácidos
- Polihidroxiaácidos



# Cuidado diario



**humectantes**

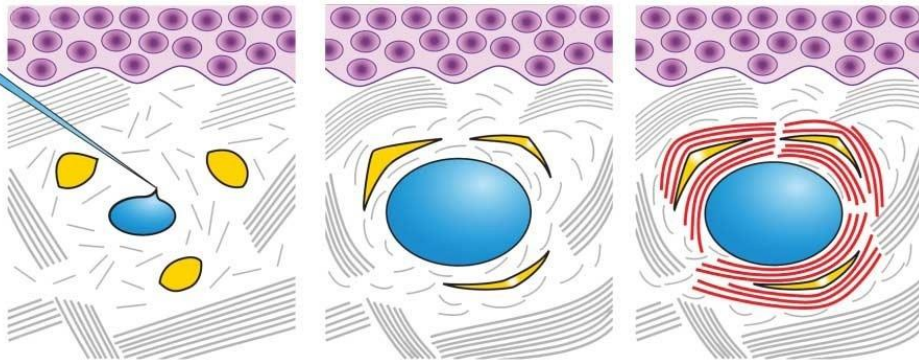
**antioxidantes**



**retinoides**

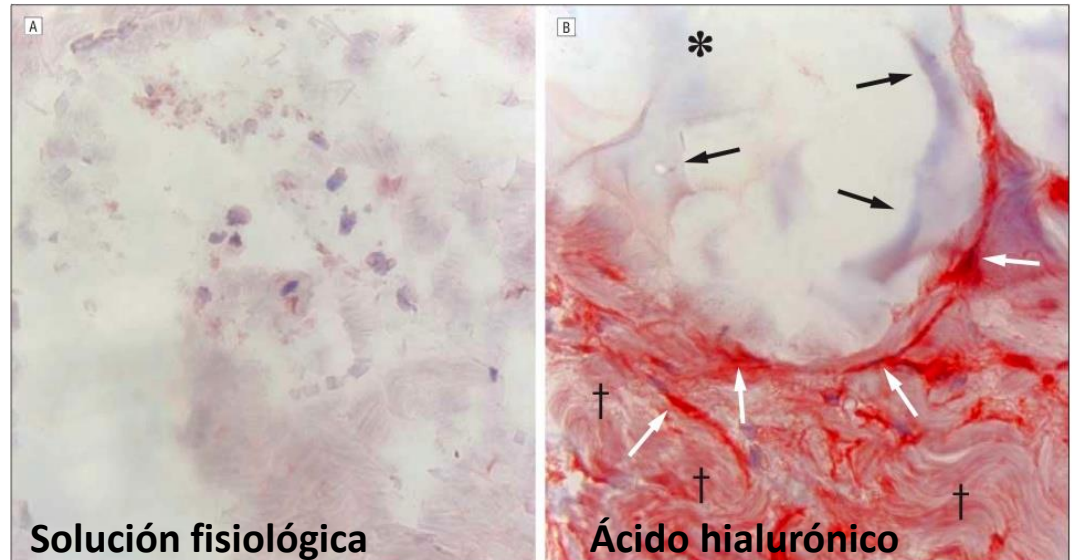
**fotoprotectores**

# In Vivo Stimulation of De Novo Collagen Production Caused by Cross-linked Hyaluronic Acid Dermal Filler Injections in Photodamaged Human Skin



*Arch Dermatol.* 2007;143:155-163

11 pacientes media 74 años  
 SF/ AH antebrazo fotodaño  
 Biopsias semana 4 y 13  
 > procolágeno tipo I y III  
 > CTGF TGF- $\beta$   
 <MMP >TIMP  
**Fibroblastos estirados**



# Conclusiones...

- Existen en el climaterio factores intrínsecos y extrínsecos que generan envejecimiento cutáneo
- Ambos están interrelacionados y deben considerarse en su conjunto
- Generan manifestaciones en el área de la dermatología clínico-quirúrgica, estética y oncológica

DISCÚLPEME DOCTOR  
PERO... ¿DÓNDE SE INYECTA  
EL COLÁGENO PARA RELLENAR  
EL VACÍO EXISTENCIAL...?



# Faneras

Efectos del hipoestrogenismo...

# Alopecia en la mujer: interrogatorio

---

- Cuando empezó la pérdida de pelo? Fue gradual o rápida?
- En que parte del cuero cabelludo es mas severa?
- Cual es su rutina de cuidado del cabello?

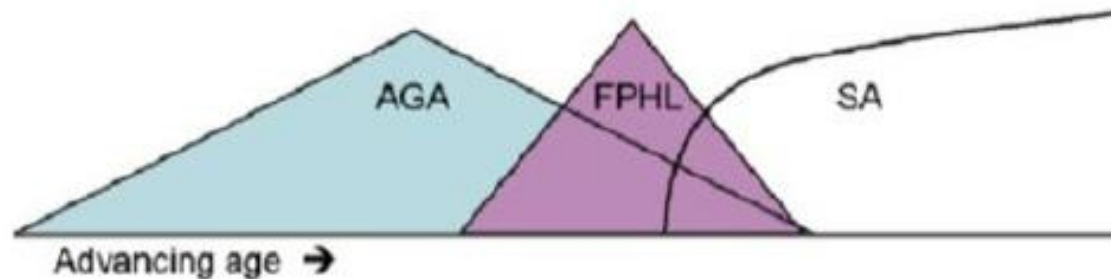
# Alopecia en el climaterio

- Miniaturización del pelo
- Disminución de los folículos pilosos
- Parámetros de crecimiento del pelo cambian pre/postmenopausia
  - Disminuye el grado de crecimiento
  - Disminuye relación anagen/telogen
  - Disminuye el diámetro del cabello



# Tres etapas de miniaturización del pelo

- Pubertad a 40: alopecia androgenética (AGA)
- Aprox 45-55: pérdida de pelo con patrón femenino (FPHL)
- Después de 60: alopecia de la senescencia (SA)



# Perdida de pelo con patrón femenino (FPHL)

- Comienzo aprox 45-55 años
- Causa mas común de alopecia en la mujer
- Etiopatogenia no completamente entendida
- Rol de estrógenos, ER  $\beta$ , aromatasa, 5 $\alpha$  reductasa , DHT, receptor de andrógenos ????

# FPHL

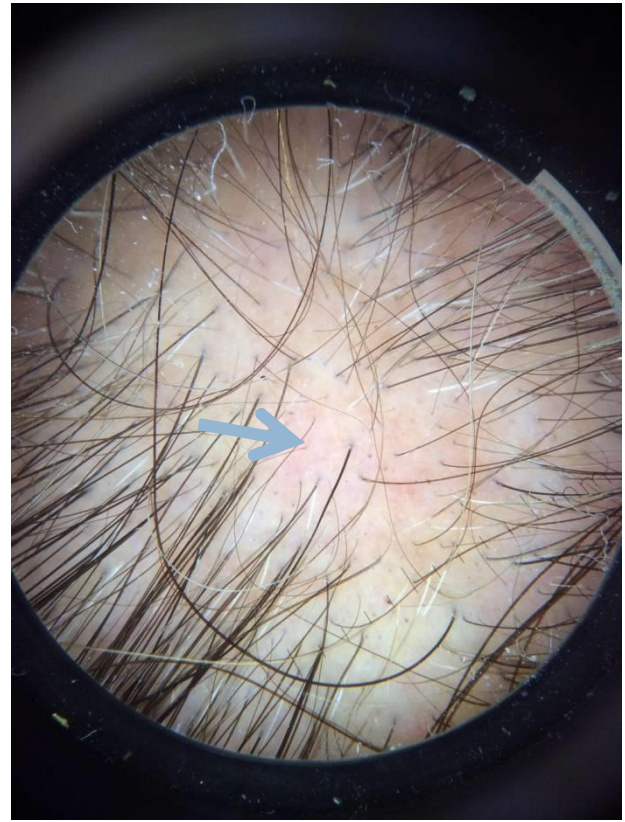
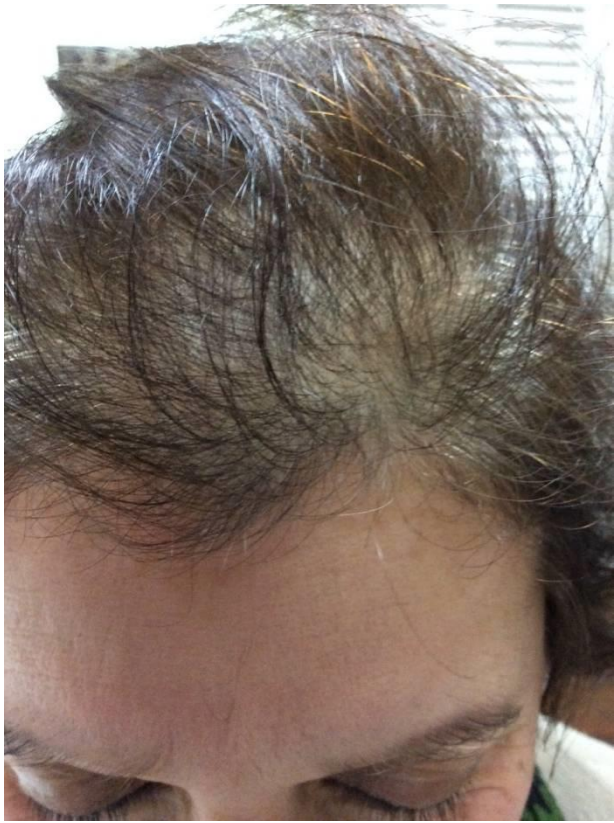
- Alopecia difusa no cicatrizal
- Afinamiento pelo frontal, central y parietal
- Línea de implantación frontal respetada
- Evaluación clínica: descartar hirsutismo  
anormalidades menstruales acné
- Estudios hormonales si es necesario

# FPHL



- “El cabello ya no es el mismo”
- Perimenopausia
- Laboratorio normal
- Biopsia: porcentaje alto de folículos en miniatura

# FPHL: dermatoscopy



# FPHL tratamiento

**Table 1**  
Treatments for FPHL

| Product             | Mechanism of Action   | Treatment Recommendations   | Pregnancy Category |
|---------------------|---|---|--------------------|
| Spironolactone      | Antiandrogen, reduces testosterone levels, and competitive AR blocker   | 100–200 mg by mouth daily in divided doses  | D                  |
| Cyproterone acetate | Antiandrogen, competitive AR blocker, decreases testosterone levels by suppressing luteinizing hormone and follicle-stimulating hormone | 2 mg cyproterone acetate by mouth daily generally prescribed together with an oral contraceptive, or cyproterone acetate 25–50 mg/d on days 1–10 of menstrual cycle | X                  |
| Flutamide           | Antiandrogen, competitive AR blocker  | 62.5 mg–250 mg by mouth once daily  | D                  |
| Finasteride         | 5- $\alpha$ reductase inhibitor   | 0.2–5 mg by mouth once daily  | X                  |
| Dutasteride         | 5- $\alpha$ reductase inhibitors  | 0.25–0.5 mg by mouth daily  | X                  |
| Minoxidil           | Unknown, possible antiandrogenic, vasodilatory, and antiinflammatory effects  | 2%–5% topical application once or twice daily to scalp  | C                  |
| Ketoconazole        | Decreases DHT levels at the hair follicle   | Shampoo scalp every other day as tolerated. Leave on for 5 min and then rinse   | C                  |





# Alopecia frontal fibrosante

- 1994 (6 mujeres postmenopáusicas)
- Causa hormonal?
- Incidencia mundial desconocida
- Incidencia en aumento
- Banda fronto temporoparietal
- Muchos casos afectación cejas



# Vulva

Efectos del hipoestrogenismo...



# Problemática

- Las mujeres no siempre consultan...
  - Automedicación
  - No dan importancia a los síntomas
  - Por vergüenza

# Climaterio y vulva

- Síntomas principales sequedad y prurito
- Puede evolucionar a atrofia vulvovaginal
- Puede evolucionar a liquen simple crónico (LSC)
- Son frecuentes las dermatitis irritativas sobre todo en casos asociados a incontinencia urinaria

# Enfermedades vulvares concurrentes subdiagnosticadas

- Candidiasis
- Dermatitis de contacto
- HSV
- Atrofia
- Cáncer

**Buscar mas de un problema**

# Dermatitis de contacto vulva

- **Irritativa primaria:** común, erosiva o ulcerativa
  - Prurito variable
  - Comúnmente asociada a TODA patología vulvar
  - Causas : hábitos higiene (jabón, toallas húmedas...)  
humedad (orina, sudor, heces)  
tópicos (lociones, antifúngicos)



# Liquen simple crónico (LSC)

- Estadio final del ciclo



- Empeora con el calor, humedad, stress e irritantes

**“Solo calma cuando me rasco”**

# Causas de LSC

- Infección: cándida y dermatofitos
- Dermatosis: xerosis
  - dermatitis atópica
  - psoriasis
  - liquen escleroso
  - dermatitis de contacto
  - liquen plano
- Metabólicas: diabetes
- Neoplasia: neoplasia intraepitelial vulvar

# Clínica LSC

- Prurito rebelde
- “Nada lo calma”
- “Años con prurito”
- Uni o bilateral
- Despigmentación
- Excoriaciones
- Costras
- Liquenificación
- Pérdida de pelo



# Tratamiento LSC

- Confirmar diagnóstico- biopsia?
- Educar paciente
- ✓ Reparar la barrera cutánea
- ✓ Reducir la inflamación
- ✓ Romper el círculo prurito-rascado-prurito

**El tratamiento en las tres áreas es esencial**

**Buscar más de una causa**



# Tratamiento del LSC

- ❑ Reducir la inflamación:
  - ✓ Factores irritantes: infección, trauma
  - ✓ Corticoides tópicos potentes en ungüento  
(clobetasol 0,05%) 2 v/d 2S, 1 v/d 2S, d x 1/2 2S
- ❑ Prurito
  - ✓ Antihistamínicos sedativos
- ❑ Identificar y tratar factores psicológicos

# Esteroides tópicos en vulva

- La vulva es relativamente resistente a los esteroides
- El periné y zona perianal son sensibles a los esteroides
- La educación del paciente es muy importante
- Explicar cantidad y sitio de aplicación
- Complicaciones: candida y dermatitis de contacto

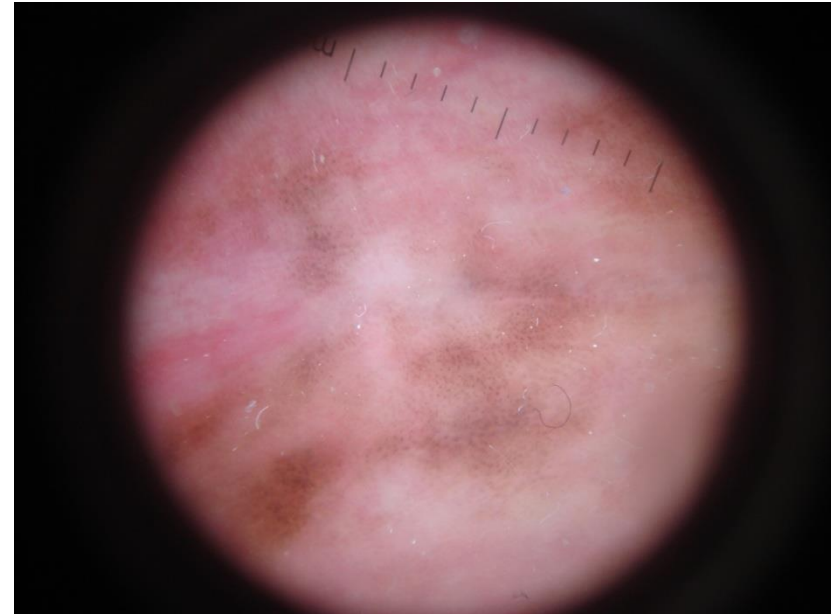
# Tipos de liquen

| Liquen escleroso (LE) | Liquen plano (LP) | Liquen Simple Crónico |
|-----------------------|-------------------|-----------------------|
| Prurito ardor         | Prurito ardor     | ++++ prurito          |
| Cicatrices            | Cicatrices        | No cicatrices         |
| No vagina             | Vagina y boca     | No vagina             |



**Pacientes con LE y LP riesgo de desarrollar SCC ...seguimiento!!!!**

# Melanosis vulvar



**Lesiones pigmentadas de vulva requieren control dermatológico**

# Mucosa oral

Efectos del hipoestrogenismo...

# Climaterio: mucosa oral

- Receptores de hormonas sexuales en mucosa oral y glándulas salivares
- Las mujeres pre menopáusicas > cantidad de saliva que las postmenopáusicas
- No hay estudios concluyentes sobre el efecto de HRT

# Climaterio: mucosa oral

- Xerostomía y estomatodinea (burning mouth) prevalentes en el climaterio
- 43% peri y postmenopausia
- 6% premenopausia
  
- ✓ **Aumenta el riesgo de enfermedad dental y de la mucosa oral**
- ✓ **Los antidepresivos empeoran síntomas**

# Vitamina D

- WHO: UV cancerígena
- WHO: UV camas solares cancerígena

**Es inapropiado recomendar la exposición a fuentes naturales o artificiales de UV para alcanzar un nivel adecuado de vitamina D**



# Conclusiones...

- ✓ **Investigación científica**
- ✓ **Establecer estrategias**
- ✓ **Ayudar a la evolución armónica**

**La consulta es una oportunidad para la prevención,  
diagnóstico y tratamiento de los efectos del  
hipoestrogenismo en la piel**