

Menopausia y piel

Ayezel Muñoz González

Servicio de Dermatología. Hospital Universitario de Caracas, Venezuela. ayezel17@gmail.com

Resumen:

Esta revisión, destaca los cambios hormonales descritos clásicamente durante ésta etapa fisiológica de la vida de la mujer y sus repercusiones en la esfera dermatológica, tanto anatómicas como funcionales. Se describen brevemente, patologías de piel y anexos que se presentan con mayor frecuencia durante el climaterio y aspectos relacionados con la terapia de reemplazo hormonal tópica, en relación a sus componentes, sus actuales indicaciones y contraindicaciones.

Palabras clave: menopausia, piel.

Abstract:

This revision emphasizes the hormonal changes classically described during this physiologic stage in the life of women, and their repercussions at the dermatological sphere, both dermatological and functional. Skin and annexe pathologies which occur most frequently during menopause are described, as well as aspects related to hormone replacement topical therapy In relation to its components, and present indications and counter-indications.

Key words: menopause, skin.

Introducción

Para la mayoría de las mujeres, la regularidad del ciclo menstrual es la característica común de la mayor parte de la vida reproductiva, al final de ésta, la irregularidad se considera como el inicio del período de transición hacia la menopausia. El climaterio y la menopausia han sido motivo de referencia histórica, literaria y cultural a lo largo del tiempo. ⁽¹⁾ Las primeras menciones se encuentran en los papiros egipcios, en los que se señala a las ancianas como, "mujeres blancas" ya que no menstruaban, en contraposición a las jóvenes como "mujeres rojas" porque menstruaban. Hipócrates en su *Corpus Hippocraticum* se refiere a un cuadro de amenorrea durante la vejez y Aristóteles en el año 322 a.C describió en su *Historia Animalium* que el sangrado genital femenino cesaba alrededor de los 50 años. ^(2,3)

Hacia 1821, De Gardanne, en Francia publica su obra *De la Menopause: Ou de l'age critique des femmes*, donde acuña por primera vez el término ménopause (menopausia) interpretada como pausa de la menstruación. ⁽⁴⁾

A principios del siglo XIX, comienzan a reconocerse los síntomas que la acompañan, y Sigmund Freud ya hacía

referencia a los aspectos psicológicos que la acompañan⁽⁵⁾. Hacia la década de los 40, varios científicos llamados *apóstoles de la endocrinología ginecológica*, entre los que destacan Robert Benjamín Greenblatt, pionero de la ginecología endocrinológica, y Fuller Albright, investigador clínico, demostraron por primera vez que los estrógenos ejercían una acción importante, no solamente en la esfera ginecológica sino en diferentes sistemas del organismo. ⁽⁶⁾

Eventos históricos en la investigación sobre menopausia y piel:

En 1929 los investigadores Löeb y Have demostraron que la actividad proliferativa de la piel de cerdas de guinea disminuía posterior a la ablación de los ovarios. En 1949 Edward y col. evidenciaron espectrofotométricamente la disminución en la circulación de la piel de mujeres ooforectomizadas, en contraste con lo observado al administrar estrógenos. En 1950 Allen reportó disminución de la actividad mitótica en la epidermis de las ratas castradas, lo cual confirmó en 1956 al observar cambios histológicos degenerativos en la piel de perras en la misma condición. El mismo autor en 1963 notó el retardo en la curación de heridas después de la castración en perras, conejas y cerdas. ⁽⁷⁾

En 1964, Meema y col. realizaron estudios donde reportaron objetivamente cambios morfológicos presentes en la piel, haciendo uso de la ecosonografía rudimentaria, y demostraron que el grosor de la piel en hombres es de $2,77 \pm 0,13$ mm, mientras que en las mujeres premenopáusicas es de $2,62 \pm 0,11$ mm y en mujeres postmenopáusicas no tratadas es de $2,43 \pm 0,06$ mm. ⁽⁷⁾ Ryan y Kurban en 1970, plantearon que la atrofia epidérmica en la vejez era secundaria a la alteración de la nutrición causada por una disminución de la vascularización, posteriormente, Punnonen y Rauramo en 1972, demostraron que la atrofia de la epidermis podía ser prevenida con la administración oral de estrógenos. ⁽⁸⁾

CONCEPTOS TEÓRICOS Y EPIDEMIOLOGÍA.

Unificación de términos:

Perimenopausia o Climaterio –del griego κλιματερ, escalón– es el período comprendido entre la madurez sexual completa y la pérdida total de las funciones ováricas. En este concepto, se expresa un período de transición que engloba la premenopausia (período de inicio de las manifestaciones endocrinológicas, biológicas y/o clínicas, indicativas de que se aproxima la menopausia varios años antes de que se produzca ésta), la menopausia y la postmenopausia. Se caracteriza por deficiencia de niveles normales de estrógenos circulantes. ⁽⁹⁾

Menopausia, del griego mens, que significa “mensualmente”, y pausi, que significa “cese de la menstruación”. Se debe a la pérdida de la función folicular ovárica y el diagnóstico se hace en forma retrospectiva después de un período de amenorrea de 12 meses. Ocurre en promedio a los 50 años (45-55 años). Se denomina menopausia tardía cuando ésta ocurre después de los 55 años, menopausia temprana cuando se presenta entre los 40 y 45 años y menopausia precoz si aparece antes de los 40 años. ⁽¹⁰⁾ La Menopausia se clasifica en *natural* o *fisiológica* cuando sobreviene como resultado del cese espontáneo de la función ovárica y en *iatrogénica*, cuando es consecuencia de la ablación ovárica (menopausia quirúrgica) o por acción de agentes externos, por ejemplo radioterapia y quimioterapia. ⁽¹¹⁾

Posmenopausia, es el período que se inicia un año después de la menopausia, en el cual persiste el déficit estrogénico y se acompaña de un incremento de los trastornos médicos relacionados. ⁽¹²⁾

Insuficiencia ovárica prematura, se define como la conjunción de amenorrea, hiperandrogenismo y deficiencia estrogénica en mujeres menores de 40 años. Su prevalencia mundial varía entre 0.9 a 1.2% de mujeres en edad reproductiva. En la mayor parte de los casos, su origen es desconocido, si bien las causas conocidas incluyen quimioterapia, radioterapia, cirugía, trastornos genéticos (sobre todo los que involucran al cromosoma

X), enfermedades autoinmunes, infecciones, consumo de tabaco y otras toxinas. ⁽¹³⁾

En el año 2001 la organización denominada Stages of Reproductive Aging Workshop (STRAW) en EE.UU, diseñó una guía para definir lo referente al ciclo reproductivo y climaterio. Según éstos, la *etapa reproductiva* se caracteriza por ciclos menstruales regulares, siendo ésta a su vez subdividida en *temprana, media y tardía*; la etapa de climaterio o *perimenopausia* subdividida en temprana, caracterizada por un aumento en la variabilidad de los ciclos menstruales (mayor a siete días) pero manteniendo regularidad, y la tardía caracterizada por la presencia de dos ciclos menstruales ausentes o un episodio de retraso menstrual mayor a 60 días ambas con niveles elevados de FSH. La *posmenopausia* dividida en etapa temprana, que comienza con amenorrea de 12 meses hasta cumplidos cuatro años y la tardía hasta el final de la vida, ambas cursan con niveles elevados de FSH. Es así como la menopausia es definida en términos cronológicos como la presencia de amenorrea de 12 meses no asociada a ninguna causa patológica (quimioterapia, radioterapia o cirugía). ⁽¹⁴⁾

Epidemiología mundial y nacional:

Hay grandes diferencias geográficas acerca de la edad de inicio de la menopausia y la prevalencia de la sintomatología. En el mundo hay alrededor de 700 millones de mujeres en período de climaterio. En Asia y América Latina, las mujeres con nivel socioeconómico bajo tienen mayor riesgo de presentar menopausia temprana ⁽¹⁵⁾. Según los datos del censo realizado en el año 2005, Venezuela tiene una población de 26.577.423 habitantes y el 12,9 % son mujeres de 40 o más años. La proyección de la población total venezolana para el año 2015 es de 31.017.064 habitantes, de las cuales el 15,81% serán mujeres de 40 o más años, es decir, una mujer de cada seis se encontrará en el período de transición climaterio. ⁽¹⁶⁾

Endocrinología de la menopausia:

Los cambios en la regularidad del ciclo menstrual que caracterizan la transición a la menopausia, se relacionan por cambios en la función ovárica, en el eje hipotálamo-hipófisis-gónadas y en el útero, factor determinante en el inicio del período del climaterio. ⁽¹⁷⁾

La historia natural del ciclo reproductivo de la mujer comprende la reducción en el número de los folículos primordiales, localizados en los ovarios. Es así como de 2.000.000 folículos presentes al momento del nacimiento, para la pubertad su número se reduce a 350.000 en promedio, como resultado de fenómenos de atresia folicular. Durante la vida reproductiva, menos de 450 folículos alcanzan a madurar por completo y son liberados del ovario como oocitos secundarios durante el proceso de ovulación. La reducción del número de óvulos genera un desequilibrio en los niveles de hormonas

circulantes y de la disminución progresiva de estrógenos y progestágenos. ^(18,19)

Por otro lado, el eje hipotálamo-hipófisis-ovario es un sistema de asa cerrada de retroalimentación negativa, en el que la secreción de las gonadotropinas tanto la hormona luteinizante (LH) y folículo estimulante (FSH) liberadas por la hipófisis se ven reguladas en forma positiva o negativa, según los niveles circulantes de los esteroides ováricos y la inhibina B; éstos al disminuir sus niveles en sangre inducen a un aumento de la secreción de las hormonas hipofisiarias. ^(18,19) Al mismo tiempo, las células del estroma ovárico y de las glándulas suprarrenales aumentan la síntesis de androstenediona, un andrógeno débil que es transformado a estrona en los tejidos periféricos. ^(18,19) Figura 1.

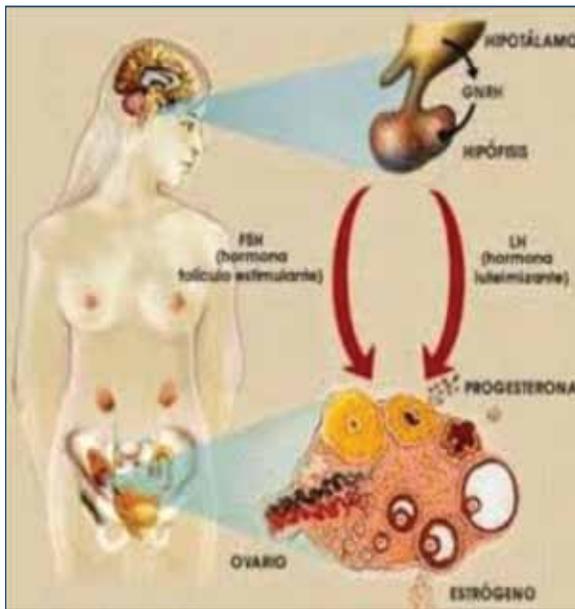


Figura 1. Tomada : . Speroff L, Fritz M. Menopause and the perimenopausal transition. En: *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility*. 7th ed. Philadelphia, Pen: Lippincott Williams and Wilkins; 2005. p.621-88.

Para comprender a cabalidad las alteraciones, que en mayor o menor grado aparecen durante la menopausia es preciso conocer las hormonas involucradas en el ciclo reproductivo. En primer lugar los estrógenos, a saber: estradiol, estrona y estriol; todos sintetizados a partir del colesterol, en su mayoría en el ovario, allí las células de la capa granulosa del oocito, por una enzima aromatasa, sintetizan la androstenediona y ésta a su vez, da origen a estradiol en las células de la teca. Sin embargo, la aromatasa, es una enzima también usada por tejidos extraglandulares como la piel, hueso y tejido adiposo para convertir andrógenos circulantes en estrógenos, por lo

tanto de suma importancia en la menopausia. ⁽²⁰⁾

El estradiol (17-beta estradiol) es el estrógeno más potente, producido en un 95% por el folículo y cuerpo lúteo y 5% producto de la conversión de estrona a estradiol. La estrona (principal esteroide en la menopausia) es producida a partir de androstenediona en el tejido adiposo y de manera ínfima tanto en el ovario como en la glándula suprarrenal, secundario a la conversión del estradiol. El estriol (16-hidroxiestradiol) es un estrógeno débil producido en el hígado, con mayor acción a nivel de mucosa urogenital, y proviene de hidroxilación de estrona y estradiol. Durante la menopausia, entre estrona y estradiol existe un mecanismo de reconversión dependiente de la enzima 17β hidroxisteroide deshidrogenasa, cuyo equilibrio se inclina hacia la síntesis de estrona a nivel del tejido adiposo y se convierte en el estrógeno primordial de la mujer postmenopáusica.

En la corteza suprarrenal aumenta la producción de andrógenos, (androstendiona y testosterona), que sirven de base para la formación extraglandular de estrógenos en la grasa. El aporte de estrógenos por parte de un ovario postmenopáusico es mínimo, siendo la corteza suprarrenal la que contribuye principalmente a formar estrógenos, mediante una conversión periférica de andrógenos en estrógenos; simultáneamente, la síntesis de progesterona por el cuerpo lúteo declina. Ésta es un inhibidor competitivo de los andrógenos al competir por la enzima 5 alfa reductasa, la cual permite la conversión en los tejidos periféricos, entre ellos en el folículo piloso, de androstenediona a dihidrotestosterona y de progesterona a 17 hidroxiprogesterona; es por ello que en la menopausia al disminuir los niveles de progesterona, se favorece la conversión de andrógenos periféricos en los efectos clínicos que esto conlleva. ^(20,21)

Otros cambios observados durante la menopausia se relacionan con el eje tiroideo; durante esta etapa se produce un hipotiroidismo menopáusico, con una incidencia mundial del 10% y repercusión en diversos órganos blancos entre ellos, la piel. Los niveles de T3 y T4 tienden a estar normales mientras que los niveles de TSH discretamente elevados. ^(21,22)

Estrógenos y Andrógenos: mecanismo de acción:

Existen dos tipos de receptores estrogénicos: alfa y beta (ERalfa y ERbeta), el primero de expresión más extensa, se ubica en mama, ovario, útero, vagina y piel de la cara; el segundo se expresa en ovario, testículo, próstata, corteza cerebral, piel en todos sus estratos, glándulas sebáceas y folículos pilosos. ⁽²³⁾

Los andrógenos tienen una acción antagónica a los estrógenos, cuya importancia depende de las concentraciones circulantes. Antes de la menopausia,

carecen de acción importante, mientras que una vez que han descendido los niveles de estrógenos, asumen un papel más destacado, induciendo grados variables de masculinización. El efecto androgénico observado en la menopausia, se caracteriza por atrofia de los labios mayores y menores, el crecimiento del clítoris, la aparición de vello y los cambios en la tonalidad de la voz, la cual puede tornarse más grave.⁽²⁴⁾

MENOPAUSIA Y PIEL

La piel y sus anexos tienen mayor cantidad de ER beta que alfa, la cual está presente en epidermis, fibroblastos dérmicos, vasos sanguíneos, en la vaina radicular externa del folículo piloso, en la matriz epitelial, en las células de la papila dérmica y las células del bulbo. Los receptores alfa han sido identificados principalmente en las glándulas sebáceas. Los receptores androgénicos se han encontrado en las células de la papila dérmica del folículo piloso y en las células basales de las glándulas sebáceas. Los efectos cutáneos de los estrógenos y las consecuencias de su privación no están claramente comprendidos.⁽²⁵⁾

Cambios en la estructura de la piel:

Epidermis:

Queratinocitos: La disminución de los estrógenos se relaciona con un cambio de conformación de los queratinocitos los cuales disminuyen el diámetro vertical, aumentando el longitudinal; la actividad mitótica de la capa basal se reduce y por ende el tránsito de los queratinocitos desde ésta capa hasta la superficie, ésta velocidad disminuye hasta en un 50 % en la séptima década de la vida. También existe una disminución en los lípidos intracitoplasmáticos y aminoácidos lo que favorece la deshidratación cutánea, disminuyendo la elasticidad y flexibilidad de la piel.⁽²⁵⁾ Los queratinocitos senescentes se hacen resistentes a la apoptosis y son capaces de vivir lo suficiente como para acumular ADN y daño proteico que predisponen hacia la génesis de neoplasias o cambios precancerosos. Existe durante esta etapa, una disminución de la población de células madres epidérmicas lo cual se evidencia al determinar el CD71 (receptor de transferrina) e integrina alfa6, ambos marcadores de células madres epidérmicas. Además hay una disminución de la filagrina, proteína necesaria para la unión de los filamentos de queratina a microfibrillas, con el consiguiente compromiso de la barrera cutánea.⁽²⁵⁾

Células dendríticas: Los bajos niveles de estrógeno disminuyen las prolongaciones dendríticas de éstas células disminuyendo la capacidad de atrapamiento de partículas antigénicas.⁽²⁶⁾

Melanocitos: sufren un proceso de apoptosis y disminuyen entre 8 y 20% por década, después de los 30 años. Esta disminución del número y función se ve expresada tanto en piel como del cabello.⁽²⁷⁾

Dermis:

En líneas generales la dermis se adelgaza alrededor del 20%. Se producen cambios morfológicos y funcionales en los fibroblastos, conllevando a una disminución del potencial proliferativo y de síntesis de matriz extracelular compuesta a su vez por colágeno y fibras elásticas.⁽²⁸⁾ En la piel predominan el colágeno tipo I responsable del turgor cutáneo y colágenos tipo III responsable de la elasticidad cutánea. La producción de colágeno nuevo disminuye y el preexistente se desorganiza, se adelgaza y se fragmenta. Brincat y col. reportaron un porcentaje de disminución del colágeno entre 1 y 2% luego de la menopausia y que al usar terapia de reemplazo hormonal con estrógenos, se podía prevenir o evitar.⁽²⁹⁾ Las fibras elásticas disminuyen en cantidad y diámetro, y suelen tener una apariencia fragmentada sobretodo en la unión dermoepidérmica, quizás secundaria a la degradación enzimática de la elastina, que se encuentra aumentada en la menopausia.⁽³⁰⁾

Ácido hialurónico: Los estrógenos, por mecanismos aún no dilucidados, incrementan las propiedades y funciones del ácido hialurónico, favoreciendo que éste aumente la presión oncótica, la atracción de agua y la elasticidad de la piel, disminuyendo el tiempo de extensibilidad. En consecuencia durante la menopausia al disminuir éstas propiedades surgen cambios clínicos compatibles con adelgazamiento cutáneo y arrugas.⁽³¹⁾

Nervios cutáneos: Durante la menopausia la regeneración nerviosa es lenta, lo cual se expresa en la lentitud en la resolución de la hiperalgesia posterior a lesión cutánea. Por otro lado, las terminaciones nerviosas que rodean los vasos sanguíneos tienen receptores estrogénicos que al ser activados inducen su estimulación con la consecuente vasodilatación, sudoración y efecto trófico cutáneo lo cual no es evidente en menopausia. Los corpúsculos de Meissner y Pacini, responsables de la percepción y la sensibilidad táctil superficial, disminuyen en forma progresiva.⁽³²⁾

Vasodilatación: Los capilares dérmicos subpapilares decrecen con la edad, tanto en número como en grosor. Los pericitos, células capilares que soportan, estabilizan y ayudan a controlar el flujo sanguíneo capilar, también disminuyen con la menopausia. La pared vascular reduce su grosor a menos de la mitad de la medida del adulto joven que asociado a una disminución de las células perivasculares, es probable, que contribuya a fragilidad vascular. La pérdida de elastina favorece la rigidez de los vasos, reduciéndose el flujo sanguíneo en aproximadamente un 40% y se genera un compromiso en la termorregulación por una reducción de la vasoactividad de las arteriolas dérmicas.⁽³³⁾

Anexos:

La progesterona ejerce una influencia importante sobre el metabolismo de los andrógenos en piel, éstos son la

testosterona, androsterona y dehidroepiandrosterona, éste último obtenido a partir los dos primeros, tras el metabolismo enzimático ejercido por la 5-alfa reductasa, enzima que a su vez es necesaria para la síntesis de la 17-hidroxiprogesterona a partir de progesterona.⁽³⁴⁾

Glándulas sebáceas: A partir de la premenopausia, la desaparición, primero intermitente y luego constante de la progesterona va a provocar un aumento relativo de la conversión de los andrógenos en la piel; las glándulas sebáceas tienden a hipertrofiarse, el crecimiento de los vellos a acentuarse, mientras que el crecimiento del cabello se desacelera.^(34,35) Los andrógenos son las principales hormonas estimuladoras de la producción de sebo en humanos, mientras que los estrógenos a altas concentraciones inhiben o suprimen la secreción. Es por ello que durante esta etapa vemos un incremento en la actividad de las glándulas sebáceas.⁽³⁵⁾

Glándulas ecrinas y apocrinas: A diferencia de las glándulas sebáceas, las glándulas ecrinas y apocrinas se reducen en número (aproximadamente 15%) y muestran degeneración, disminuyendo así la sudoración espontánea y predispone a éstas personas a sufrir de golpes de calor.⁽³⁶⁾

Pelo: La velocidad de crecimiento del cabello disminuye. Hacia el final de la 5ta década de la vida cerca del 50% del cabello se compone de canas, secundaria a la pérdida progresiva de melanocitos del bulbo piloso y más específicamente a la reducción de células madres de melanocitos ubicadas en la protuberancia del folículo. Existe, una leve disminución del número de folículos pilosos por atrofia o fibrosis, además de un aumento en la proporción de folículos en fase telógena. Por efecto de la disminución de estrógenos y aumento de los andrógenos en relación a los primeros se puede presentar alopecia androgenética e hirsutismo.⁽³⁷⁾

Uñas: La menopausia y el proceso de envejecimiento endógeno producirán una serie de cambios que van a afectar negativamente la calidad del sistema ungueal, secundarios a un suministro deficiente de sangre, a microtraumatismos, deformaciones anatómicas de los pies, alteraciones en los tejidos elásticos y la disminución de reparación de los tejidos. Los queratinocitos de la placa ungueal aumentan su tamaño y cursan con una tasa de crecimiento más lento, la piel del lecho ungueal aumenta su grosor, se producen cambios en la composición química de calcio y hierro. Además de estos cambios estructurales, durante esta etapa es frecuente encontrar otros cambios como, onicomicosis, onicolisis, onicogriposis y paroniquia.⁽³⁸⁾

Sistema inmune cutáneo: La función inmunológica innata o adquirida se reduce durante la menopausia y el reconocimiento y respuesta ante posibles patógenos

es limitada, por ende la piel se hace indefensa y susceptible.⁽³⁹⁾

Barrera cutánea:

Los lípidos que cubren la epidermis son componentes claves en la integridad de la barrera cutánea y limitan la pérdida de agua transepidérmica. En la menopausia, la cantidad total de lípidos, ceramidas, ácidos grasos libres y colesterol disminuyen, con el consiguiente compromiso de la función de la barrera cutánea.⁽⁴⁰⁾ Figura 2.

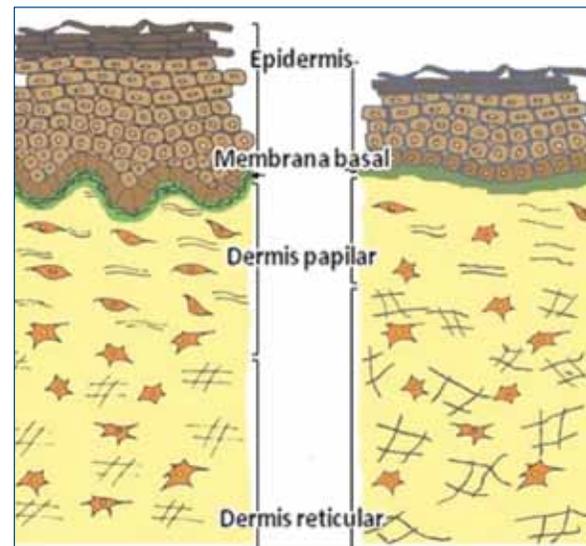


Figura 2. Tomada de: Goldstein AM, Abramovits W. Ceramides and the stratum corneum: structure, function and new methods to promote repair. Int J Dermatol. 2003; 42; 256-60.

En la actualidad diversos estudios han demostrado objetivamente los cambios en la capa lipídica de la epidermis en relación con los niveles de estrógenos. Denda y col., sugirieron una influencia hormonal en la composición de los esfingolípidos del estrato córneo.⁽⁴¹⁾ Ya se ha documentado el incremento de lípidos en la superficie cutánea en mujeres postmenopáusicas con el uso de terapia de remplazo hormonal a base de estrógenos. Callens y col. midieron los lípidos usando un sebómetro (instrumento codificado como SM810; Courage and Khazakan Cologne; Germany) en el estrato córneo de 49 mujeres postmenopáusicas tratadas con estrógenos y progestágenos transdérmicos por 58 meses, en comparación con mujeres que no los usaron, y evidenciaron un incremento significativo tanto en los lípidos como en el turgor cutáneo.⁽⁴²⁾

El evidente adelgazamiento cutáneo es secundario a diversos factores, como son: al cambio estructural de los queratinocitos, donde existe un aumento del diámetro horizontal sobre el vertical, en segundo lugar debido a

una disminución en la velocidad de recambio celular en la epidermis por reducción de la actividad mitótica de la capa basal y, en tercer lugar, los fibroblastos sufren alteración arquitectural y pérdida de sus funciones, entre ellas disminución en la producción de fibras de colágenos y fragmentación de las mismas. Aproximadamente 30% del colágeno se pierde en los primeros 5 años de menopausia con un promedio de 2.1% por año de postmenopausia.⁴³ Otro factor que contribuye al adelgazamiento cutáneo es la disminución del grosor del tejido celular subcutáneo. Maheux y col. realizaron un estudio aleatorio doble ciego, placebo-control con el uso de la ultrasonografía y observaron que aquellas mujeres que usaban estrógenos exógenos tópicos tenían un tejido celular subcutáneo trocánterico más grueso que las que no lo recibían.⁽⁴⁴⁾

Pigmentación cutánea:

Los estrógenos estimulan la melanogénesis por vías poco conocidas, posiblemente por coestimulación en la síntesis de los melanosomas. Sin embargo en ausencia de dicha estimulación estrogénica se hace evidente la pigmentación irregular expresada como pecas, léntigos, hipomelanosis gutatta.⁽⁴⁵⁾

Turgor y la elasticidad:

El turgor no sólo depende de las funciones epidérmicas, la dermis también contribuye al almacenamiento de agua a través de su contenido, predominantemente de glucosaminoglicanos. Una disminución en estos últimos se ha demostrado con el envejecimiento y se piensa que contribuye a la *xerosis*, *arrugas* y *atrófica* comunes en esta etapa de la vida. La elasticidad disminuye 0.55% por año después de la menopausia, conduciendo a la profundización de las arrugas.⁽⁴⁶⁾ Sumino y col. estudiaron microscópicamente muestras de piel no fotoexpuestas de mujeres postmenopáusicas y demostraron los cambios degenerativos histológicos y ultraestructurales de las fibras elásticas.⁽⁴⁷⁾

Reparación de las heridas:

La cicatrización de heridas se caracteriza inicialmente por un proceso de inflamación, seguida de formación de tejido de granulación, reepitelización y finalmente remodelado; el retardo en la misma, ocurre en la vejez y los estrógenos juegan un papel crucial. Ashcroft y col. demostraron la mejoría en la cicatrización de heridas en 36 pacientes aleatorios masculinos y femeninos, usando parches transdérmicos de estrógeno y placebo, para ello realizaron un punch de 4 mm e inmediatamente después colocaron el parche en piel perilesional; se examinaron las heridas y la velocidad de cicatrización de las mismas, corroborándose que en aquellas heridas en cuya piel perilesional se colocó parche, la velocidad de curación fue del doble, comparada con la velocidad de cicatrización con el placebo.⁽⁴⁸⁾ Uno de los factores más importantes relacionado con lo antes mencionado es el factor de crecimiento de fibroblastos

dérmicos; su producción está estimulada por los niveles de estrógenos, favoreciéndose la granulación y reparación de heridas.⁽⁴⁹⁾

Síntesis de Vitamina D

Otra de las funciones endocrinas de la piel que declina, es la síntesis de la vitamina D, la cual interviene en el metabolismo del hueso previniendo la osteoporosis. La vitamina D en parte proviene de la dieta, pero además, es sintetizada de manera intrínseca en la piel a través de procesos fotolíticos como la radiación ultravioleta, para ello es necesaria la isomerización térmica sobre 7 dehidrocolesterol presente entre los componentes lipídicos de la barrera cutánea, esta propiedad disminuye.⁽⁵⁰⁾

PATOLOGÍAS DERMATOLÓGICAS ASOCIADAS A LA MENOPAUSIA

Queratodermia del climaterio:

Enfermedad típica de este período y de allí su denominación. Se presentan placas hiperqueratósicas circunscritas, redondeadas u ovals, que aumentan lentamente en grosor y extensión, pueden hacerse confluentes en palmas y plantas. En las manos se observa una banda irregular rodeando la parte central de la palma y en los pies se presenta rodeando los bordes de los talones y en ocasiones producen fisuras dolorosas y provocando impotencia funcional con imposibilidad para la marcha. El diagnóstico se basa en las características clínicas y la forma de aparición; sin embargo, muchos casos requieren de estudio histopatológico para confirmar o descartar otras afecciones. Su tratamiento se basa en el uso de cremas y pomadas queratolíticas como la pomada de ácido salicílico al 10% o el uso de antralina al 0.25% .⁽⁵¹⁾

Poiquilodermia de Civatte:

Originalmente, este desajuste fue atribuido a una anomalía hormonal limitada a las mujeres después de la menopausia. Ahora se sabe que es el resultado de una excesiva exposición al sol de tipo crónico. Se presente frecuentemente durante ésta etapa de la vida y se caracteriza por placas con hiperpigmentación irregular moteada, salpicadas de telangiectasias y ligera atrofia que asientan en la región lateral del cuello y mejillas respetando la barbilla y la región submentoniana, generalmente asintomáticas.⁽⁵²⁾ El tratamiento empleado ha sido poco eficaz; se han utilizado diferentes procedimientos como peeling químico, cauterización, láser de argón y luz pulsada; ninguno ha demostrado ser un tratamiento efectivo en éstas pacientes.⁽⁵³⁾

Prúrigo crónico del adulto:

Prúrigo crónico del adulto o síndrome de urticaria papular crónica, es una entidad pobremente definida ya que aún no se conoce su etiología ni su relación con el climaterio, sin embargo, se sabe que consiste en una erupción de pápulas pruriginosas, usualmente más

numerosas en la parte extensora de los miembros, tronco y caderas, pero de distribución variable. El curso puede ser continuo por meses o años y puede haber una remisión parcial o completa.⁽⁵⁴⁾

Xerosis:

Es frecuente en la etapa del climaterio acentuándose mayormente en la menopausia y postmenopausia. Se presenta como una piel seca, finamente descamativa, pruriginosa; en los casos de mayor gravedad pueden aparecer fisuras y cuarteamiento de la piel sobre un fondo inflamatorio, lo que constituiría el llamado *eccema craquelé*, sobre todo en las piernas, pudiendo llegar a hacerse supurativo, con formación de grietas y ulceraciones. Su tratamiento se basa en recuperar el daño de la barrera cutánea con el uso de emolientes e hidratantes.⁽⁵⁵⁾

Rosácea:

Enfermedad crónica de la cara caracterizada por un componente vascular (eritema centro facial transitorio o persistente y telangiectasias) y un componente acneiforme o sin él y ocasionalmente afectación ocular. Con respecto a la etiopatogenia, no existe una explicación adecuada para la dilatación vascular. La piel responde a quimiomediadores (epinefrina, norepinefrina, acetilcolina e histamina) en forma normal y no hay evidencia de inestabilidad vascular después del enfriamiento local de la piel. Se ha implicado el ácaro *Demodex folliculorum* en el proceso patológico, pero además podrían contribuir las infecciones locales, las deficiencias vitamínicas, alteraciones endocrinas y el stress psicogénico.⁽⁵⁴⁾

Dermatitis seborreica:

Se conoce que existe un cambio cuantitativo y cualitativo en la composición del sebo con transformación de triglicéridos en ácidos grasos más irritantes con mayor cantidad de colesterol y menor de escualeno, aunado a la acción de *Malassezia spp*, levadura lipófila que forma parte de la flora cutánea normal y se convierte en oportunista con potencial patógeno. El tratamiento y respuesta dependen de que el paciente concientice que se trata de una dermatosis con recurrencias.^(55,56)

Púrpura senil:

También llamada púrpura de Bateman, y se caracteriza por la aparición de máculas de coloración violácea, casi siempre asintomáticas, en áreas sometidas a pequeños traumatismos como dorso de manos, antebrazos, cuello, cara y porción superior del tórax. Muchas veces el paciente no recuerda el traumatismo que la originó. Regresan espontáneamente en un periodo de varias semanas pudiendo dejar un área hiperpigmentada residual. Es debida a la degeneración del tejido conectivo de sostén perivascular, que origina una debilidad exagerada de la pared vascular.^(57,58)

Síndrome MARSH:

Combinación de los signos clínicos: Melasma, Acné, Rosácea, Seborrea, e Hirsutismo. Usualmente el acné es leve y localizado en mentón, rosácea con sensibilidad facial y una discreta descamación furfurácea en cuero cabelludo. Las lesiones acneiformes suelen aparecer en dos triángulos delimitados por el ángulo de la boca, el pliegue descendente hacia la línea de la mandíbula y el punto lateral del mentón que podrían representar zonas de alta sensibilidad a los andrógenos. Posteriormente, las lesiones se extienden para afectar toda la zona perioral y el pliegue nasolabial. Como tratamiento se ha propuesto evitar esteroides tópicos especialmente fluorados, minociclina 100 mg/día durante 3-4 meses, las lociones o geles con clindamicina y la isotretinoína a bajas dosis (0.3 mg/kg) que es lo más efectivo.⁽⁵⁶⁾

Mucosa Oral:

Podemos encontrar cierto número de afecciones que aparecen repetitivamente en este tipo de pacientes, la más reportada es el Síndrome de boca urente o ardiente, también conocido como glosodinia, glosopirosis, glosalgia, ardor bucal, estomatodinia y estomatopirosis; es frecuente en las mujeres postmenopáusicas y se caracteriza por un ardor intenso y una sensación espontánea de quemazón que afecta principalmente a la lengua, los labios y encías. Por lo general, no presenta lesiones reconocibles pero las pacientes refieren cambios en el gusto, en el aliento, sequedad de boca, dificultad para tragar y dolor facial o dental. Entre los factores etiológicos que se han descrito, destacan presencia de microorganismos (*Candida albicans*, *estafilococos*, *estreptococos* y *anaerobios*), xerostomía, trastornos nutricionales en relación con el complejo vitamínico B o el hierro, anemia.⁽⁵⁹⁾ Wardrop y col. en un estudio con mujeres menopáusicas por diferentes causas, de 30 a 63 años, que estaban recibiendo tratamiento para controlar sus síntomas, encontraron que un 33% tenían síntomas orales entre los que se encontraba el ardor bucal, pero no había evidencia de alteraciones orgánicas que pudieran explicar los mismos. Se comprobó que la prevalencia de los síntomas orales era mayor en las mujeres perimenopáusicas y postmenopáusicas (43%) que en las mujeres premenopáusicas (6%).⁽⁶⁰⁾ El diagnóstico se basa en la obtención de una historia clínica detallada, ausencia de hallazgos en el examen físico, pruebas de laboratorio y la exclusión de otros posibles trastornos de la boca. El tratamiento también es complicado, se reporta mejoría de los síntomas orales con un tratamiento a base de estradiol, y pacientes tratadas con estrógenos conjugados también consiguieron mejorar sus síntomas.⁽⁶⁰⁾

Mucosa Ocular:

destaca el *Síndrome de ojo seco*: considerada la patología más frecuente en mujeres menopáusicas; cursa con prurito, sensación de cuerpo extraño, xerofthalmia y eritema conjuntival; molestias que aunque no son específicas del ojo seco, son muy orientadoras de esta patología. Se define como una

alteración en la película lagrimal con el consecuente daño en la superficie interpalpebral suficiente para producir molestias y disconfort ocular. La película lagrimal está compuesta por tres capas, la más interna es la mucosa producida por las células caliciformes, la capa intermedia es la acuosa propiamente dicha que secretan las glándulas lagrimales y la capa oleosa, la más externa, producida por las glándulas de Meibomio; esta última capa impide la evaporación de la lágrima manteniendo la humedad necesaria en la superficie ocular. El tratamiento más frecuentemente usado, es la sustitución de las lágrimas mediante el aporte de lágrimas artificiales.⁽⁶¹⁾

En Mucosa Genital destacan:

Vulvovaginitis atrófica: el hipoestrogenismo conduce a atrofia de la vagina y el vestíbulo vulvar, y en consecuencia a mayor susceptibilidad a infecciones secundarias. Las pacientes refieren sensación urente, prurito, disuria, hipersensibilidad y dispareunia. Puede encontrarse al examen físico atrofia, fisuras superficiales y un flujo vaginal acuoso, disminución del tamaño del introito, pérdida de la rugosidad de la pared vaginal y toma una apariencia lisa y brillante. Los hallazgos histológicos revelan un epitelio vaginal delgado, disminución de los lechos capilares, y la citología un aumento de las células basales y disminución o ausencia de las células superficiales. El tratamiento con estrógenos por vía sistémica o transvaginal mejora y restaura los signos y síntomas. La dosis y vía de administración debe ser debidamente individualizada.⁽⁶²⁾

Liquen escleroso y atrófico vulvar: esta afección puede presentarse en cualquier época de la vida, aunque con mayor frecuencia entre los 50 y 60 años; en 85-95% de los casos afecta la región anogenital sin comprometer la vagina y en 15% de los casos hay compromiso extragenital. Las pacientes suelen consultar por prurito severo y dispareunia, aunque en algunos casos puede ser asintomática. Los signos al examen físico son variables dependiendo del estadio de la enfermedad. La región anterior de la vulva suele ser la primera en comprometerse y se observan placas, parche o áreas confluentes extensas de piel atrófica, pálida, blanquecina y en algunos casos telangiectasias y ampollas hemorrágicas. La liquenificación secundaria al rascado crónico no es infrecuente, y la esclerosis progresiva puede conducir a la pérdida de las estructuras genitales normales. Es necesario tener una confirmación histopatológica del diagnóstico, tomando una biopsia de la zona afectada, examen directo y cultivo de secreciones para descartar la presencia de infecciones asociadas, pruebas de función tiroidea, glicemia pre y postprandial y anticuerpos antinucleares. Para su tratamiento se utilizan inhibidores de la calcineurina, estrógenos tópicos tres veces por semana, cremas con óxido de zinc y ácido hialurónico y limpieza del área con sustitutos del jabón.⁽⁶²⁾

Hirsutismo e hipertrichosis:

Se conoce como hirsutismo el excesivo crecimiento de pelo terminal en aquellas localizaciones en las que el pelo es mínimo o está ausente; generalmente limitado a áreas estimuladas androgénicamente, mientras que el término hipertrichosis se usa para referirse al exceso de pelo terminal que aparece en zonas no dependientes de andrógenos. A veces es difícil distinguir entre ambos conceptos, pues existen variaciones raciales y culturales muy importantes. El hirsutismo en la menopausia, suele ser uno de los signos de hiperandrogenismo en la mujer que incluye además, seborrea y acné. La escala de Ferriman–Gallwey cuantifica la presencia de vello en áreas de distribución androgénica.⁽⁶³⁾

Alopecia androgenética:

La alopecia androgenética (AAG) es la forma de calvicie más frecuente. La incidencia en la mujer al final de la vida es mayor al 30%, a diferencia de la alopecia androgenética masculina que se presenta en un 70%. Desde el punto de vista etiopatogénico, la miniaturización folicular es el evento principal que caracteriza el patrón de pérdida de cabello. La duración del periodo anágeno se invierte de 2.5 años a 1 mes, pero la duración de telógeno permanece sin alteraciones (3 meses). Se han descrito varios factores que influyen en el proceso de miniaturización folicular: genéticos, hormonales, citocinas y neuropéptidos, ambientales. En biopsias, se observa un infiltrado perifolicular en la parte superior del folículo cerca del infundíbulo, esto sugiere que el evento causal primario en desencadenar la inflamación podría ocurrir cerca del infundíbulo.⁽⁶⁴⁾

El rol de los andrógenos en la AAG fue descrito en 1940 por Hamilton. La alopecia se inicia como una pérdida difusa en la corona, de forma oval o redondeada, rodeada por una banda de pelo normalmente densa de extensión variable. En la parte posterior, el occipucio es separado del área de pérdida por una línea semicircular que se extiende del vértex a la protuberancia occipital. A diferencia del varón, en la mujer la línea frontal siempre está preservada. En casos excepcionales la AAG femenina sigue un curso similar a la observada en los hombres, cuando se presenta así, puede ser un marcador de un síndrome de virilización.⁶⁴ El tratamiento de elección es el minoxidil, un derivado de la piperidinopirimidina que funciona como vasodilatador en hipertensión refractaria; se cree que actúa a través de la apertura de los canales de potasio. Se utiliza en solución al 5% por vía tópica^(64,65,66)

TERAPIA DE REEMPLAZO HORMONAL (TRH)

Se ha indicado primariamente para aliviar los síntomas vasomotores, pero además previene o demora la evolución de otras enfermedades crónicas (enfermedades cardiovasculares, cáncer, osteoporosis). Sin embargo, existen estudios que establecen los riesgos comprobados del uso de esta terapia, entre ellos figuran el cáncer

endometrial y el tromboembolismo venoso, cuya expresión aumenta en 2- a 3,5 veces. Datos recientes indican que la terapia combinada de estrógenos y progestágenos puede incrementar el riesgo de cáncer de mama en mayor medida que cuando se utiliza terapia con estrógenos únicamente.⁽⁶⁷⁾ No existen evidencias comprobadas pero si probables, de incrementos en el riesgo de enfermedad vesicular tipo litiasis y colecistitis, incrementado 2 a 3 veces en mujeres postmenopáusicas que reciben estrógenos.⁽⁶⁸⁾ Existen diversas formas de administrar terapia de reemplazo hormonal, bien sea por vía sistémica o tópica, sin embargo, sus indicaciones y contraindicaciones deben ser estudiadas por un equipo multidisciplinario incluyendo ginecólogos y endocrinólogos.

Terapia de reemplazo hormonal tópica:

Son pocos los estudios bien controlados, disponibles para valorar los efectos de los estrógenos tópicos en la piel. Un estudio piloto, no controlado, en el cual se utilizaron estrógenos en crema aplicada a la cara de pacientes postmenopáusicas, reportó mejoría clínica en la elasticidad, firmeza e hidratación de la piel.⁽⁶⁹⁾ De igual manera, otro estudio doble ciego bien controlado, comparó los efectos de los estrógenos conjugados en crema por 24 semanas vs placebo en 54 mujeres quienes tenían signos moderados a severos de envejecimiento facial, durante todo el tiempo del estudio se empleó un protector solar y se midió el grosor de la piel por medio de ecosonografía, así como por la evaluación clínica. La mejoría en el grosor de la piel y de las arrugas finas en el grupo con tratamiento fue estadísticamente significativo, comparado con el grupo que recibió placebo, sugiriéndose que el uso de estradiol en gel ha demostrado un aumento en el colágeno de la piel, confirmado al medir el contenido de hidroxiprolina.⁽⁶⁹⁾

Brincat et al, realizaron un estudio con 16 mujeres postmenopáusicas que nunca habían recibido terapia hormonal; aplicaron gel de estrógenos la piel del abdomen durante 1 año y placebo en piel del muslo, se tomó biopsia a la piel del abdomen y del muslo antes y después de 3, 6, 9 y 12 meses de tratamiento; evidenciándose un aumento significativo en el contenido del colágeno en las piezas histológicas de la piel del abdomen comparado con la piel del muslo.⁽⁷⁰⁾

Se ha demostrado además, un aumento del 20-30% del flujo sanguíneo capilar del pliegue ungueal en mujeres que reciben THR tópica. La relajación de la microcirculación cutánea dependiente del endotelio, en las mujeres que reciben estrógenos, conduce a vasodilatación, efecto que ha sido demostrado utilizando el Doppler. Sin embargo, la terapia con estrógenos a largo plazo, por más de 2 años, en mujeres postmenopáusicas no altera el flujo sanguíneo.⁽⁷⁰⁾

Conclusion

La menopausia constituye una etapa de transición a través de la cual transcurren las mujeres de manera

fisiológica producto del agotamiento de óvulos, con la consecuente permanencia de la actividad de las hormonas estimuladoras liberadas en la adenohipófisis y además aumento de los niveles de andrógenos producidos en tejidos periféricos como el tejido adiposo. Las manifestaciones clínicas se presentan en toda la economía del cuerpo sin embargo, específicamente en la piel, vemos que la repercusión del déficit de estrógenos se presenta tanto a nivel estructural como de la función generando más propensión a enfermedades típicas de esta etapa tanto en piel, mucosas, anexos y uñas.

La presente revisión pretendió dar una actualización sobre los aspectos fisiológicos y fisiopatológicos relacionados con los cambios cutáneos de la menopausia y un conocimiento general acerca del papel de los estrógenos en su uso como terapia de reemplazo hormonal y la importancia que ha adquirido en las últimas décadas. Esto permite al dermatólogo aportar recomendaciones útiles para una mejor calidad de vida de la mujer en esta etapa tan importante de su vida.

Referencias Bibliográficas

- 1.- Samsioe G. The menopause revisited. In J Gynecol Obstet. 1995; 51:1-13.
- 2.- Sommer B, Avis N, Meyer P, Ory M, Madden T, Kagawa-Singer M. Attitudes toward menopause and aging across ethnic/racial groups. Psychosom Med. 1999; 61: 868-75.
- 3.- Lock M. Symptom reporting at menopause: a review of cross-cultural findings. Br Menopause Soc. 2002; 8: 132-36.
- 4.- Tiller, A. Un âge critique. La ménopause sous le regard des médecins des XVIII et XIX siècle. Maternités. 2005; 21:269-80.
- 5.- Danci A, Orus S, Adquize H. Relationship of sexuality, psychological and hormonal features in menopause period. West In Med J. 2003, 52: 27-30.
- 6.- Greenblatt R, Bonfiel W, Garner J. Evaluation of estrogens, androgens, estrogen-androgen combination and placebo in menopause. JCEM. 2007; 10:1547-58.
- 7.- Loeb, L. The Significance of Hormones in the Origin of Cancer. J Natl Cancer Inst. 2007; 41: 169-95.
- 8.- Vaillanta L, Callens A. Peau et menopause. Focus. 1997; 33:16-21
- 9.- Pines, A. In anticipation of menopause. NAMS. 2011; 18 (9): 940-50.
- 10.- WHO Scientific Group. Research on the menopause in the 1990s. WHO Technical Report Series, No. 866. Geneva, Switzerland: WHO; 1996.
- 11.- Rowe T. Canadian Consensus Conference on Menopause. 2006. JOGC ; 171(28):13.
- 12.- Council for International Organizations of Medical Science (CIOMS) Guidelines for Preparing Core Clinical-Safety Information on Drugs, 2nd ed. Geneva, Switzerland: CIOMS; 1998.
- 13.- Anasti JN. Premature ovarian failure: an update. Fertil Steril. 1998; 70:1-15.
- 14.- Soules M, Sheison S, Parrot E, Pelar R. Stages of reproductive aging workshop. JOGC. 2001; 10: 843-49.
- 15.- Barret-Connor E. Epidemiology and the menopause: A global overview. Int J Fertil. 2008; 38 (1):6-14.
- 16.- Instituto Nacional de Estadísticas (INE). Venezuela: Estimaciones y Proyecciones de Población 1990 - 2015. Caracas 2005.
- 17.- Nelson LR, Bulun SE. Estrogens production and action. J Am Acad Dermatol. 2001; 45: 16-24.
- 18.- Speroff L, Fritz M. Menopause and the perimenopausal transition. En: Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility. 7th ed. Philadelphia, Pen: Lippincott Williams and Wilkins; 2005. p.621-88.
- 19.- Woods NF, Mitchell ES. Symptoms during the perimenopause: prevalence, severity, trajectory, and significance in women's lives. Am J Med. 2005; 118: 514-24.
- 20.- Hall G, Phillip T. Estrogen and skin: the effects of estrogen, menopause, oral replacement therapy on the skin. J Am Acad Dermatol. 2005; 53: 555-61.
- 21.- Edman CD, MacDonald PC. Effect of obesity on conversion of plasma androstenedione to estrogens in ovulating and anovulating woman. Am J Obstet Gynecol. 2007; 130: 456-61.
- 22.- Sulerim PK, MacDonald PC. Role of extraglandular estrogen in human endocrinology. In: Greep RP, Astwood EB, editors. Handbook of physiology.

- Section 7: Endocrinology Vol III. Washington DC. American Physiology Society; 1997 pp. 615-30.
- 23.- Mosselman S, Polman J, Dixkema R. ERbeta: identification and characterization of a novel human estrogen receptor. *HEBS Lett.* 1996; 392: 49-53.
 - 24.- Rymer J, Morris EP. Extracts from "Clinical evidence": Menopausal symptoms. *BMJ.* 2000; 321(7275):1516-9.
 - 25.- Zouboulis CC, Chen W, Thornton MJ, Quin K, Rosenfiels RL. Sexual hormones in human skin. *Horm Metab Res.* 2007; 39: 85-95.
 - 26.- Kanmerer U, Kruse A, Barrientos G, Arck PC, Blois SM. Role of dendritic cell in the regulation of materns immune responses to the fetu during gestation. *Inmunol Invest.* 2008; 37: 499-533.
 - 27.- Gilchrist BA, Blog FB, Szabo G. Effects of aging and chronic sun exposure on melanocytes in human skin. *J Invest Dermatol.* 2009; 73: 141-143.
 - 28.- Affinito P, Palomba S, Sorrentino C, Di carlo C, Bifulco G, Arienzo MP, Nappi C. Effects of postmenopausal hypoestrogenism on skin collagen. *Maturitas.* 1999; 33: 239-47.
 - 29.- Brincat MP, Baron ZN, Galie R. Estrogen and skin. *Climateric* 2005; 8: 110-23.
 - 30.- Sauerbron AV, Fonseca AM, Bagnoli VR, Saldiva PH, Pinotti JA. The effects of systemic hormonal replacement therapy on the skin of postmenopausal woman. *Int J Gynecol Obstet.* 2000; 68: 34-41.
 - 31.- Waller JM, Maibach HI. Age and skin structure and functions a quantitative approach (II): protein, glycosaminoglycan, water and lipid content and structure. *Sjin Res Technol.* 2006; 12: 145-54.
 - 32.- Besné I, Descombes C, Breton L. Effect of age and anatomical site on density of sensory innervations in human epidermis. *Anch Dermatol.* 2002; 138: 1445-1450.
 - 33.- Ogrin R, Darzins P, Khalel Z. Age- related changes in microvascular bloo flow and transcutaneous oxygen tension under basal and stimulated conditions. *J Gerontol.* 2005; 60: 200-206.
 - 34.- Chen W, Tsai SJ, Tsai JC, Zouboulis CC. Testosterone synthesized in cultured human 5295, sebocytes mainly dereives from DHEA. *Br J Dermatol* 2009; 161: 99-7.
 - 35.- Zouboulis CC. Sebaceous gland receptors. *Dermato-endocrinology.* 2009; 1: 77-80.
 - 36.- Verdier-Servain S, Yaar N, Cantatone S, Trash A, Gilchrist BA. Estradiol induces proliferation of keratinocytes by receptor mediated mechanism. *FASEB J.* 2004; 11: 1252-4.
 - 37.- Sievert LL, Obernaylor CM, Price K. Determinants of hot flashes and night sweats. *Ann Hum Biol* 2006; 33 (1): 4-16.
 - 38.- Di Donato P, Giuliani NA, Bacchi Modena A et al. Factors associated with climateric syntoms in woman menopause attending menopause clinics in Italy. *Maturitas* 2005; 52 (3): 181-9.
 - 39.- Kanda N, Wafanabe S. Regulatory notes of sex hormones in cutaneous biology and immunology. *J Dermatol Sci.* 2005; 39: 1-2.
 - 40.- Goldstein AM, Abramovits W. Ceramides and the stratum corneum: structure, function and new methods to promote repair. *Int J Dermatol.* 2003; 42: 256-60.
 - 41.- Denda M, Koyama J, Hori J, Horii J, Takahasi M, Hare M, Tagami H. Age and sex dependent change in stratum corneum sphingolipids. *Arch Dermatol Res.* 2008; 285: 410-7.
 - 42.- Callens A, Vaillant L, Leconte P, Berson M, Loret G. Does hormonal aging exist? A study of the influence of postmenopausal woman using non- invasive measurement techniques. *Dermatology.* 2006; 193: 289-94.
 - 43.- Baren YM, Galee R. Increased reduction in bone density and skin thickness in postmenopausal women on long term corticosterol therapy. A suggested role for estrogen back therapy. *Ad Exp Med Biol.* 2009; 445: 429-36.
 - 44.- Maheux R, Naud F, Rioux M, Grenier R, Leimar A, Langevein. A ramdomized, double blind, placebo controlled study in the effect of conjugated estrogen on skin thickness. *Am J Obstet Gynecol.* 1994; 170: 642-9.
 - 45.- Alster TS, Lupton JR. Laser therapy for cutaneous hyperpigmentation and pigmented lesions. *Dermatol Ther.* 2001;14:46-54.
 - 46.- Shah MG, Maibach H. Estrogen and skin: an overview. *Am J Clin Dermatol.* 2001; 2: 143-50.
 - 47.- Sumino H, Ichikama S, Aber M et al. Effects of ageing nenopause and hormone replacement therapy on forearm skinelasticity woman. *Am J Geriatr Soc.* 2004; 52: 945-9.
 - 48.- Ashcroft GS, Dodsworth J, Boxtel E, Tarnuzzer Rw, Horan MA, Schultz GS, Ferguson MW. Estrogens accelerates cutaneous wound healing associated with increase in TGF beta levels. *Nat Med.* 1997; 3: 1209-15-
 - 49.- Herrick SE, Ashcroft GS, Ireland G. Up-regulation of elastase in acute wounds of healthy aged humans and chronic venos leg ulcers is associated with matrix degradation. *Lab Invest.* 1997; 77: 281-8.
 - 50.- Nemere I, Farack MC. Membrane receptor for steroid hormones: a case for specific cell surface binding sites for vitamin D metabolites and estrogen. *Brochen Biophys Res Comm.* 2008; 248: 443-5.
 - 51.- Raine-Fenning NJ, Brincat MP, Muscat-Baron Y. Skin aging and menopause. *Am J Clin Dermatol.* 2008; 4:371-378.
 - 52.- Katoulis AC, Starvicineas NG, Panayiotides JG. Poikiloderma of Civatte: a histopatological and ultrastrutural study. *Dermatology* 2007; 214 (2): 177-82.
 - 53.- Weiss RA, Goldman MP. Traetment of poikiloderma of Civattewith an intense pulsed light source. *Dermatol Surg.* 2006; 26: 83-7.
 - 54.- Hernández IS, Piquero Martín J. Menopausia y Piel. *Derm Venez* 1995;33(1):5-14.
 - 55.- Fritsh M, Orfanos CE, Zoubulis CC. Sebocytes are the key regulation of the androgen homeostasis in human skin. *J Invest Dermatol.* 2001; 116: 793-800.
 - 56.- Robert WE. Dermatologic problems of older woman. *Dermatol Clin.* 2006; 24: 271-80.
 - 57.- Pearson IC, Sirio B, Powles R, Treleaven J, Mortimer PS. The impact on resources of prevalence and nature of skin problems in a modern intensive haemato-oncology practice. *Hematology.* 2009; 9:415-23.
 - 58.- Depleniski D, Rosenfield RL. Role of hormones in pilosebaceous unit development. *Endocrine Rev.* 2000; 21: 343-52.
 - 59.- Vermeulen A. Plasma androgens in women. *J Reprod Med.* 2008; 43(8): 725-33.
 - 60.- Wardrop RW, Hailes J, Burger H, Reade PC. Oral discomfort at menopause. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 2008; 67: 535-40.
 - 61.- Rivera R, Guevara Tapia A. Management of androgenetic alopecia in postmenopausal woman. *Actas Dermosifilogr.* 2008; 99: 257-61.
 - 62.- MacLean AB, Nicol LA, Hodgins MB. Immunohistochemical localization of estrogen receptors in the vulva and vagina. *J Reprod Med.* 2010; 35:1015-1016.
 - 63.- Gambacciani M, Pepe A. menopause and related problems. *Minerva Med.* 2007; 98 (3): 191-201.
 - 64.- Prince VH. Androgenetic alopecia in woman. *J Invest Dermatol Syn Proc.* 2008; 8: 24-7.
 - 65.- Lee AJ, Lee J, Saw SM et al. Prevalence and risk factors associated with dry eye symptoms: a population based study in Indonesia. *Br J Ophthalmol.* 2002;86: 1347-51.
 - 66.- Shifren JL. Estrogen and melabolic system at mid-life menopause. 2009; 16 (2): 226-8.
 - 67.- Wei H, Saladi R, Lu Y, Palep SR, Moore J, Phelps R et al. Isoflavone genistein: phytoprotection and clinical implications in dermatology. *J nutr.* 2007; 133: 3811-9.
 - 68.- Rivera-Woll LM, Davis SR. Postmenopausal hormone therapy: the pros and cons. *Int J Med.* 2004; 34: 109-14.
 - 69.- Soloman CG, Dluhy RG. Rethinking postmenopausal hormone therapy. *N Engl J Med.* 2003; 348: 579-80.
 - 70.- Brincat M, Versi E, O'Dowd T, Moniz CF, Magos A, Kabalan S, Studd JW. Skin collagen changes in postmenopausal women receiving estradiol gel. *Maturitas.* 2009; 9:1-5.

Visite: www.svdcd.org.ve

donde encontrará el contenido de **Dermatología Venezolana**
y muchos temas de interés sobre la Dermatología