

Efecto de la terapia hormonal de reemplazo sobre el daño oxidativo en menopáusicas

Drs. Eduardo Reyna-Villasmil, Marielys Torres-Montilla. Lics. Nadia Reyna-Villasmil, Jorly Mejia-Montilla.

Servicio de Obstetricia y Ginecología - Maternidad "Dr. Nerio Belloso", Hospital Central "Dr. Urquinaona". Maracaibo, Estado Zulia.

RESUMEN

Objetivos: Evaluar el posible daño oxidativo en menopáusicas que reciben terapia hormonal con estradiol y de acetato de noretisterona.

Métodos: Se incluyeron 50 menopáusicas atendidas en forma ambulatoria. Las menopáusicas fueron tratadas con 2 mg de estradiol y 1 mg de acetato de noretisterona diario vía oral por 6 meses. Se midieron las concentraciones séricas de glutatión eritrocitario, nitrotirosina, óxido nítrico, colesterol total, lipoproteínas de baja densidad, de muy baja densidad, de alta densidad y triglicéridos.

Ambiente: Hospital Central ADr, Urquinaona@, Maracaibo.

Resultados: Después de 6 meses, se observó una elevación estadísticamente significativa en los niveles de óxido nítrico y glutatión eritrocitario ($p < 0,05$). La diferencia no fue estadísticamente significativa cuando se compararon los niveles promedio de nitrotirosina antes y después de 6 meses de tratamiento ($p > 0,05$). Se encontró un incremento en los triglicéridos, y disminución de las lipoproteínas de baja densidad ($p < 0,05$). La disminución de los niveles de colesterol total y aumento de las lipoproteínas de alta y muy baja densidad también fueron estadísticamente significativas ($p < 0,05$). **Conclusiones:** Las propiedades antioxidantes y preventivas de los estrógenos y progestinas pueden ser responsables de sus efectos cardiovasculares benéficos, a través de la disminución del daño oxidativo y de los niveles de los lípidos séricos.

Palabras claves: Terapia Hormonal de reemplazo, Menopausia, Daño oxidativo, Lípidos.

SUMMARY

Objective: To evaluate oxidative damage in postmenopausal women who received hormonal replacement therapy with estradiol and norestisterone acetate

Methods: Fifty postmenopausal patients were attended. Postmenopausal patients were treated with 2 mg of estradiol and 1 mg of norestisterone acetate day orally for 6 months. Serum concentrations of erythrocyte glutatión, nitrotyrosine, nitric oxide, total cholesterol, low-density, very low-density high density lipoproteins and triglycerides were measured

Settings: Hospital Central ADr, Urquinaona2, Maracaibo.

Results: After 6 months, a statically significant rise of nitric oxide and erythrocyte glutatión ($p < 0,05$) was observed. Differences was not statically significant when nitrotyrosine levels were measured baseline and after 6 months ($p < 0,05$). An increase in triglycerides and a decrease in low-density lipoproteins were found ($p < 0,05$). A reduction of total cholesterol and a rise in high-density and very low density lipoproteins levels were also statically significant ($p < 0,05$).

Conclusions: Antioxidant and preventive properties against oxidative damage of estrogen and progestins could be responsible of beneficial cardiovascular effects through diminishing oxidative damage and serum lipids levels.

Key words: Hormonal Replacement Therapy, Menopause, Oxidative Damage, Lipids.

INTRODUCCIÓN

Se ha demostrado que el daño oxidativo provocado por los radicales libres juega un papel similar en el envejecimiento (1,2), diabetes (1,3) y varios estados patológicos

(1) como la aterosclerosis. Aunque se han investigado los productos de la peroxidación lipídica que generan los radicales libres en la menopáusica (4-8), no se conocen estudios con relación al daño oxidativo. De hecho, el daño al ADN y a las proteínas es generalmente más importante que el daño lipídico en situaciones de estrés oxidativo in

Recibido: 15-06-04

Aceptado para publicación: 01-11-04

vivo (9). La acumulación de proteínas modificadas altera las funciones celulares tanto por pérdida de la integridad catalítica y estructural como por interrupción de las vías reguladoras (1). Las proteínas oxidadas son funcionalmente inactivas y su despliegue está asociado con aumento de la susceptibilidad a las proteinasas. Además, las células pueden remover las proteínas oxidadas por medio de la proteólisis. Sin embargo, ciertas proteínas oxidadas son pobremente manejadas por las células, y junto con alteraciones en la tasa de producción de proteínas oxidadas, esto puede contribuir a la acumulación y daño observado en la diabetes y la aterosclerosis (10).

De acuerdo con varios estudios observacionales, la deficiencia de estrógeno, que sucede con la menopausia, es la causa del aumento del riesgo de enfermedades cardíacas coronarias y cardiovasculares (11-14). Aunque la terapia hormonal de reemplazo (THR) puede disminuir este riesgo, evitando el inicio de los cambios ateroscleróticos, el mecanismo de este efecto no está bien establecido (11,15,16). Se cree que los efectos estrogénicos sobre lípidos y lipoproteínas son responsables del 25%-50% de estos mecanismos, mientras que los efectos directos de los estrógenos sobre el sistema vascular (especialmente sobre el endotelio) son responsables del porcentaje restante (17). Aunque estudios en busca de la relación entre la THR y mediadores locales, como el óxido nítrico y la endotelina-1, en el endotelio vascular han ayudado a comprender estos mecanismos en las últimas décadas, los hechos aún no están claros. Por consiguiente, se puede sugerir que el daño oxidativo pudiera ser uno de los mecanismos fundamentales que incrementa el riesgo de enfermedad cardiovascular debido, no solo a la disminución de los estrógenos en la menopausia, sino también al proceso de envejecimiento (2). Sin embargo, los efectos de la THR sobre el daño oxidativo no están totalmente esclarecidos.

Recientemente se ha estudiado la formación de nitrotirosina, otro mecanismo molecular causante del daño oxidativo. El peroxinitrito es un componente citotóxico generado cuando los radicales superóxido se combinan con el óxido nítrico, y su formación se ha implicado tanto en el origen como en la progresión del daño oxidativo (1,10,18-20). El peroxinitrito es altamente tóxico debido a su capacidad de oxidar los lípidos, proteínas, enzimas y ADN (19,21-23). Debido a que la nitrotirosina es un producto final estable de la oxidación del peroxinitrito, la determinación de sus concentraciones plasmáticas puede ser útil para determinar el daño oxidativo in vivo que el óxido nítrico podría prevenir (23,24). El óxido nítrico se sintetiza por oxidación de la L-arginina con la ayuda de una enzima dependiente del calcio, la sintetasa de óxido nítrico endotelial, es también un marcador del estado antioxidante (11).

Los eritrocitos, los cuales tienen membranas plasmáticas ricas en lípidos polinsaturados y, además, son las células blanco para las reacciones oxidativas, se han usado como modelos para investigar el estrés oxidativo. Uno de los parámetros utilizados para determinar el estrés oxidativo es el glutatión eritrocitario (17).

El objetivo de este estudio es evaluar el posible daño oxidativo en menopáusicas que reciben terapia hormonal de reemplazo con estradiol y acetato de noretisterona.

POBLACIÓN Y MÉTODOS

Se incluyeron 50 menopáusicas atendidas en forma ambulatoria en la consulta de menopausia del Hospital Central Dr. Urquinaona. Todas las participantes tenían entre 45 y 65 años de edad, no fumaban y eran normotensas (menos de 140/90 mmHg). Ninguna de ellas había usado previamente THR, pero si tomaban suplementos vitamínicos al momento del inicio del estudio y durante el mismo. Las pacientes con historia previa o síntomas asociados de enfermedad cardíaca, cerebrovascular, tromboembólica, hepática o renal fueron excluidas. La menopausia natural se consideró si las menstruaciones habían cesado por lo menos 6 meses antes del inicio del estudio. Las 31 pacientes con menopausia quirúrgica, sometidas a histerectomía total más ooforosalingectomía bilateral por lo menos 3 meses antes del estudio, también fueron incluídas.

Las menopáusicas se trataron con 2 mg de estradiol y 1 mg de acetato de noretisterona vía oral diario por 6 meses. Se tomaron muestras y la sangre se almacenó en tubos con heparina, EDTA y sin aditivo en la mañana. Para la nitrotirosina y el óxido nítrico, las muestras de suero fueron almacenadas a -70 °C hasta el momento del análisis, todos los parámetros fueron determinados el día de la toma de la muestra.

La glutatión eritrocitario se midió por espectrofotometría. El contenido de hemoglobina se midió con un autoanalizador. Las mediciones de nitrotirosina y óxido nítrico fueron realizadas por un sistema de ELISA. El coeficiente de variación intra e interensayo fue de 3,9% y 9,2%, respectivamente. Los niveles de colesterol total, lipoproteínas de alta densidad (HDL) y triglicéridos se determinaron colorimétricamente. Las lipoproteínas de baja densidad (LDL) y de muy baja densidad (VLDL) se calcularon por la fórmula de Friedewald (25). Los coeficientes de variación intra e interensayo fueron 3,2% y 4,8%, respectivamente.

Todas las muestras se analizaron por duplicado y los coeficientes de variación inter e intraensayo se determinaron para cada prueba. Los niveles de glutatión eritrocitario se determinaron en las muestras de sangre completa de los tubos con EDTA, de acuerdo al método de Butler (26).

EFECTO DE LA TERAPIA

Cuadro 1
PERFIL LIPÍDICO ANTES Y DESPUÉS DE LA
TERAPIA HORMONAL DE REEMPLAZO

	Antes de la THR	Después de la THR
Triglicéridos, mg/dl	170,4 " 39,8	192,6 " 54,9*
Colesterol, mg/dl	212,7 " 38,4	190,2 " 29,3*
HDL, mg/dl	50,6 " 7,2	56,7 " 12,0*
LDL, mg/dl	133,6 " 30,8	111,9 " 30,1*
VLDL, mg/dl	23,9 " 7,7	33,1 " 10,3*

* p < 0,05

Los coeficientes de variación intra e interensayo fueron 1,8% y 2,9%, respectivamente. El óxido nítrico se detectó por los nitratos, usando una prueba calorimétrica. Los coeficientes de variación intra e interensayo fueron 8,9% y 14,6%, respectivamente.

Todos los resultados se presentan como promedio" desviación estándar. Se usó la prueba t de Student para muestras relacionadas para comparar los parámetros lipídicos (colesterol, triglicéridos, HDL, LDL y VLDL) y bioquímicos (nitrotirosina, glutatión eritrocitario y óxido nítrico) medidos antes y después del periodo de estudio. Un valor de $p < 0,05$ se consideró como significativo.

RESULTADOS

La edad promedio de las menopáusicas fue de 51,6" 2,9 años (rango 45-55); la edad de aparición de la menopausia fue de 44,6" 2,1 años (rango 37 B 54) y el tiempo desde la menopausia fue de 45,7" 18,4 meses (rango 12 - 168).

En el Cuadro 1 se resumen las características del perfil lipídico de las menopáusicas estudiadas (valores antes y después de los 6 meses de tratamiento). Después de 6 meses, se observó un incremento de 13,2% en el valor promedio de triglicéridos ($p < 0,05$), mientras que se evidenció una disminución de 16,4% en los niveles de LDL ($p < 0,05$). La disminución de los niveles de colesterol total y el aumento de los niveles de HDL y VLDL también fueron estadísticamente significativas ($p < 0,05$).

Los marcadores de daño oxidativo (valores antes y al final de los 6 meses de tratamiento) se muestran en el Cuadro 2. El tratamiento por 6 meses con estradiol y acetato de noretisterona produjo un aumento estadísticamente significativa en los niveles de óxido nítrico y glutatión eritrocitario de las menopáusicas ($p < 0,05$), pero no se encontraron diferencia estadísticamente significativa cuando se compararon los niveles promedio de nitrotirosina antes y después de 6 meses de tratamiento ($p > 0,05$).

Cuadro 2
INDICADORES DE DAÑO OXIDATIVO ANTES Y DESPUÉS
DE LA TERAPIA HORMONAL DE REEMPLAZO

	Antes de la THR	Después de la THR
Glutatión eritrocitario, mg/g Hb	21,4 " 7,1	33,9 " 4,3*
Nitrotirosina, pmol/mg proteína	5,9 " 0,5	5,5 " 1,4
Óxido nítrico, μ mol/dl	2,0 " 0,4	3,2 " 0,8*

* p < 0,05

DISCUSIÓN

La aterosclerosis es reconocida como un proceso inflamatorio crónico asociado con daño y disfunción endotelial (13). Se conoce que los estrógenos previenen la aterosclerosis y reducen el tamaño de las lesiones ateroscleróticas presentes.

Celermajer y col. (27) demostraron que el envejecimiento se acompaña de alteración endotelial progresiva, y este proceso comienza aproximadamente 10 años más tarde en las mujeres que en los hombres; esto refuerza la importancia de los estrógenos para el sistema cardiovascular. En forma similar, se ha demostrado que la capacidad de las arterias para vasodilatarse comienza a disminuir alrededor de los 40 años de edad en el hombre y a los 50 años en la mujer, esto último debido a los efectos benéficos naturales de los estrógenos (11). Colditz y col. (28) demostraron que el riesgo de enfermedad cardíaca coronaria aumenta en pacientes ooforectomizadas.

El daño al endotelio vascular representa un papel importante en la formación de placas ateroscleróticas. El aumento del riesgo de enfermedad cardiovascular en la menopausia es debido a formación de placas ateroscleróticas y daño endotelial debido a disminución de los niveles de estrógenos (11,29). El efecto de la THR sobre estos mecanismos ha sido de interés por mucho tiempo. Los resultados de varios estudios observacionales muestran que la THR reduce efectivamente el riesgo de enfermedad cardiovascular. Se piensa que el efecto estrogénico sobre los lípidos y las lipoproteínas son responsable solo del 30% de este mecanismo (11). La principal acción de los estrógenos es sobre la pared vascular y esto previene la aterosclerosis (29). Los radicales libres de oxígeno, que se conoce que forman parte en el proceso de envejecimiento y aterosclerosis, afectan a los tejidos principalmente causando daño oxidativo.

Özden y col. (17) han estudiado el efecto de la THR sobre la peroxidación lipídica y el estado antioxidante. Sus resultados en relación con los niveles de glutatión

eritrocitario y sustancias reactivas al ácido tiobarbitúrico son similares a lo de esta investigación. Al igual que en nuestro estudio se encontraron incrementos en los niveles de glutatión eritrocitario en el grupo con THR. Se conoce que diferentes patologías sistémicas aparecen en los pacientes con diabetes tipo 1 y 2 debido al daño oxidativo (3). Cuando se compara con los grupos controles, se ha encontrado disminución de los niveles de glutatión eritrocitario en los pacientes con diabetes, independientemente del tipo de está. Una situación similar se presenta en las menopáusicas debido a la pérdida de estrógeno (11). Los resultados de nuestro estudio muestra que los niveles de glutatión eritrocitario aumentan con el uso de THR. El aumento del glutatión eritrocitario intracelular juega un papel importante en la prevención del daño de la célula endotelial causado por los radicales libres de oxígeno.

Hasta la fecha, sólo se conoce de un estudio con respecto al efecto antioxidante de la THR sobre la nitrotirosina, un posible parámetro de un mecanismo molecular causante del daño oxidativo (11). En ese estudio, al igual que en la presente investigación, no se encontraron cambios en los niveles de nitrotirosina en el grupo con THR, mientras que sí aumentaron significativamente en el grupo control (11). Este hallazgo podría implicar que el daño oxidativo es un proceso continuo y la THR parece impedir algunos de los mecanismos causantes del daño.

El endotelio normal responde rápidamente a la estimulación estrogénica sintetizando y liberando óxido nítrico. Wellman y col. (30) demostraron que los niveles fisiológicos de estradiol causan secreción de óxido nítrico derivado del endotelio, relajación de los músculos vasculares y vasodilatación (31,32). También es conocido que la THR aumenta la formación de óxido nítrico en las menopáusicas. Este mecanismo ha sido argumentado para explicar los efectos benéficos de la THR sobre el sistema cardiovascular. Cuando los niveles de glutatión eritrocitario y óxido nítrico, los cuales han sido usados como marcadores de estrés oxidativo, han sido evaluados en menopáusicas usuarias de THR, el efecto benéfico de los estrógenos sobre el estrés oxidativo puede ser fácilmente sugerido (11).

Ciertas progestinas son usadas en combinación con los estrógenos para disminuir el riesgo de cáncer endometrial con relación al efecto estrogénico sin oposición que se establecería con la terapia estrogénica sola en pacientes con útero presente (11,33). Los efectos de la terapia combinada sobre el sistema cardiovascular son controvertidos. Más aún, el tipo de progestina usado puede ser también importante en este aspecto. Özden y col (17) no han encontrado ninguna diferencia significativa en los resultados comparando a las pacientes que usan estrógenos solos y THR combinada. Los niveles de glutatión eritrocitario son afectados de la misma manera.

Los hallazgos de esta investigación sugieren que las propiedades antioxidantes y preventivas del estradiol y el acetato de noretisterona pueden ser responsables de sus efectos cardiovasculares benéficos, a través de la disminución del daño oxidativo y de los niveles de los lípidos séricos después de 6 meses de THR.

REFERENCIAS

1. Stadtman E, Levine R. Protein oxidation. *Ann NY Acad Sci* 2000; 899:191-208.
2. Cakatay U, Telci A, Kayali R, Tekeli F, Akcay T, Sivas A. Relation of oxidative protein damage and nitrotyrosine levels in the aging rat brain. *Exp Gerontol* 2001; 36:221-229.
3. Telci A, Cakatay U, Salman S, Satman I, Sivas A. Oxidative protein damage in early stage type 1 diabetic patients. *Diabetes Res Clin Pract* 2000; 50:213-223.
4. Tranquilli A, Mazzanti L, Cugini A, Cester N, Garzetti G, Romanini C. Transdermal estradiol and medroxyprogesterone acetate in hormone replacement therapy are both antioxidants. *Gynecol Endocrinol* 1995; 9:137-141.
5. Nenseter M, Volden V, Berg T, Drevon C, Ose L, Tonstad S. Effect of hormone replacement therapy on the susceptibility of low-density lipoprotein to oxidation among postmenopausal hypercholesterolaemic women. *Eur J Clin Invest* 1996; 26:1062-1068.
6. McManus J, McEneny J, Thompson W, Young I. The effect of hormone replacement therapy on the oxidation of low density lipoprotein in postmenopausal women. *Atherosclerosis* 1997; 135:73-81.
7. Clemente C, Caruso M, Berloco P, Notarnicola M, D'Attoma B, Osella A, et al. Antioxidant effect of short-term hormonal treatment in postmenopausal women. *Maturitas* 1999; 31:137-142.
8. Akcay T, Dincer Y, Kayali R, Colgar U, Oral E, Cakatay U. Effects of hormone replacement therapy on lipid peroxides and oxidation system in postmenopausal women. *J Toxicol Environ Health* 2000; 59:1-5.
9. Stadtman E, Oliver C. Metal-catalysed oxidation of proteins. Physiological consequences. *J Biol Chem* 1991; 266:2005-2008.
10. Dean R, Fu S, Stocker R, Davies M. Biochemistry and pathology of radical-mediated protein oxidation. *Biochem J* 1997; 324:1-18.
11. Telcía A, Çakataya U, Akhanb S, Bilginb M, Turfandab A, Sívasa A. Postmenopausal hormone replacement therapy use decreases oxidative protein damage. *Gynecol Obstet Invest* 2002; 54:88-93
12. Barrett-Connor E, Bush T. Estrogen and coronary heart disease in women. *JAMA* 1991; 265:1861-1867.
13. Febres Balestrini F, Terán Dávila J. Enfermedad cardiovascular aterosclerótica en la mujer posmenopáusica. En: Terán Dávila J, Febres Balestrini F, editores. *Medicina del climaterio y la menopausia*. Caracas: Editorial Ateproca; 1999. p. 123-131.
14. Maneiro P. Menopausia. En: Magnelli A, editor. *Ginecología y obstetricia contemporánea*. Caracas: Editorial Arte; 2001. p. 937-948.
15. Palacios A. Efecto de la terapia hormonal de reemplazo sobre la enfermedad vascular aterosclerótica. En: Terán Dávila J, Febres Balestrini F, editores. *Medicina del climaterio y la menopausia*. Caracas: Editorial Ateproca; 1999:279-290.
16. Zaitsman M. Terapia hormonal de reemplazo. En Magnelli A, editor. *Ginecología y obstetricia contemporánea*. Caracas: Editorial Arte; 2001. p. 949-964.

EFFECTO DE LA TERAPIA

17. Özden S, Konukoglu D, Kadir Y, Gulizar K. The effects of hormone replacement therapy on lipid peroxidation and antioxidant status. *Maturitas* 2001; 38:165-170.
18. Shacter E. Protein oxidative damage. *Methods Enzymol* 2000; 319:428-436.
19. Ischiropoulos H, Al-Mehdi A. Peroxynitrite-mediated oxidative protein modification. *FEBS Lett* 1995; 364:279-282.
20. Gow A, Duran D, Malcolm S, Ischiropoulos H. Effects of peroxynitrite-induced protein modifications on tyrosine phosphorylation and degradation. *FEBS Lett* 1996; 385:63-66.
21. Halliwell B. What nitrates tyrosine? Is nitrotyrosine specific as a biomarker of peroxynitrite formation in vivo. *FEBS Lett* 1997; 411:157-160.
22. Darley-Usmar V, Halliwell B. Reactive nitrogen species, reactive oxygen species, transition metal ions, and the vascular system. *Pharm Res* 1996; 13:649-662.
23. Ter Steege J, Koster-Kamphuis L, Van Straaten E, Forget P, Buurman W. Nitrotyrosine in plasma of coeliac disease patients as detected by a new sandwich ELISA. *Free Radic Biol Med* 1998; 25:953-963.
24. Salman-Tabcheh S, Guerin M, Tirreilles J. Nitration of tyrosyl-residues from extra- and intracellular proteins in human whole blood. *Free Radic Biol Med* 1995; 19:695-698.
25. Friedewald W, Levy R, Fredrickson D. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol without the use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem* 1972; 18:449-502.
26. Butler E, Duron O, Kelly B. Improved method for the determination blood glutathione. *J Lab Clin Med* 1963; 61:882-888.
27. Celemajer D, Sorensen K, Spiegelhalter D, Georgakopoulos D, Robinson J, Deanfield J. Aging is associated with endothelial dysfunction in healthy men years before the age-related decline in women. *J Am Coll Cardiol* 1994; 24: 471-476.
28. Colditz G, Willett W, Stampfer M, Rosner B, Speizer F, Hennekens C. Menopause and the risk of coronary heart disease in women. *N Engl J Med* 1987; 316:1105-1110.
29. Wagner J, Clarkson T, St Clair R, Schwenke D, Shively C, Adams M. Estrogen and progesterone replacement therapy reduces low density lipoprotein accumulation in the coronary arteries of surgically postmenopausal cynomolgus monkeys. *J Clin Invest* 1991; 88:1995-2002.
30. Wellman G, Brayden J, Nelson M. A proposed mechanism for the cardioprotective effect of oestrogen in women: Enhanced endothelial nitric oxide release decreases coronary artery reactivity. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1996; 23:260-266.
31. Collins P, Shay J, Jiang C, Moss J. Nitric oxide accounts for the dose dependent estrogen mediated coronary relaxation after acute estrogen withdrawal. *Circulation* 1994; 90: 1964-1968.
32. Ruehlmann D, Mann G. Actions of estrogens on vascular endothelial and smooth-muscle cell. *Bioche Soc Transact* 1997; 25:40-45.
33. Molina Vilchez R. Terapia de reemplazo hormonal para las posmenopáusicas después del ensayo WHI. *Rev Obstet Ginecol Venez.* 2002; 62(4):229-233.

Correspondencia a: Hospital Central "Dr. Urquinaona", Final Av. El Milagro. Maracaibo, Estado Zulia. Venezuela • Teléfono: (04160) 762.78.89 e-mail: sippenbauch@medscape.com

EDITORIAL MÉDICA PANAMERICANA

La SOGV informa que la siguiente obra se encuentra disponible en nuestra biblioteca a la orden para su consulta:

TRATADO DE GINECOLOGÍA, OBSTETRICIA Y MEDICINA DE LA REPRODUCCIÓN

Autor: Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia

Director: Luis Cabero Roura

Edición: Año 2003

SOBRE LA OBRA

La Ginecología y la Obstetricia han sufrido en los últimos años importantes cambios tanto doctrinales como técnicos, y han incorporado un gran número de aspectos nuevos. Algunas de las novedades destacadas son: la consideración del feto como un verdadero paciente, la atención especial a la mujer postmenopáusica, el cáncer ginecológico como un importante campo de estudio y terapia efectiva.

Colaboran en ella más de 250 especialistas, casi la totalidad de catedráticos, jefes de servicio y líderes de opinión españoles. Se han invitado también a profesionales latinoamericanos de reconocido prestigio.

Consta de 223 capítulos y un CD-ROM incluyendo 5 anexos (protocolos asistenciales, documentos de consenso, consentimientos informados, cartera de servicios e indicadores de calidad) que no sólo interesan y satisfacen las necesidades de los profesionales ya formados, sino que resultan un potente instrumento de referencia para los médicos residente y estudiantes de medicina.