

---

**UNIVERSIDAD NACIONAL DE CORDOBA  
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS**

**QUERATODERMIA CLIMATERICA  
(Enfermedad de Haxthausen)  
Estudio terapéutico en 80 pacientes**

**Trabajo de Tesis para optar al Título de Doctor en Medicina y Cirugía**

**Sr. Médico Antonio Abraham Córdoba**

**CORDOBA  
REPUBLICA ARGENTINA  
2008**

---

## **COMISIÓN DE SEGUIMIENTO DE TESIS**

### **DIRECTOR:**

Prof. Dr. Miguel A. Dahbar

### **INTEGRANTES:**

Prof. Dr. Luis Flores

Prof. Dra. Elisa Dionisio de Cabalier

---

Art. 30 Reglamento del Doctorado

“La Facultad de Ciencias Médicas no se hace solidaria con las opiniones de esta Tesis”.

---

## DEDICATORIA

*A Olga.*

*A Nico.*

---

## AGRADECIMIENTOS

*A mi Director Profesor Dr. Miguel Dahbar que durante estos años supo orientarme y guiarme en la elaboración de este trabajo.*

*A la Profesora Dra. Elisa Cabalier, quien con sus aportes delicados y precisos, permitió que concluyera este estudio.*

*Al Profesor Dr. Luis Flores, por su apoyo y bonhomía a todo lo largo de este trabajo.*

*A los pacientes, receptores finales de nuestro esfuerzo.*

---

## INDICE GENERAL

INTRODUCCIÓN .....	1
OBJETIVOS .....	12
MATERIAL Y MÉTODOS .....	14
RESULTADOS .....	24
DISCUSIÓN .....	43
CONCLUSIONES .....	54
BIBLIOGRAFÍA .....	56
ABREVIATURAS .....	59
ANEXO .....	60

---

## RESUMEN

Las queratodermias corresponden a un espesamiento cutáneo difuso o localizado en plantas o palmas. Pueden corresponder a numerosas etiologías. En nuestro estudio hemos eliminado las de causa congénita y dentro de las adquiridas, hemos concentrado nuestra atención en las queratodermias climatéricas. Las mismas fueron descritas inicialmente por Haxthausen en 1943.

A partir de allí se fueron conociendo cada vez más hasta constituir un verdadero cuadro nosológico, que sin embargo no es muy mencionado en la literatura médica.

Las mismas se caracterizan por presentar engrosamiento cutáneo en plantas, eritema y fisuras, sobre todo en las zonas de apoyo. También pueden presentarse en palmas.

Para nuestro estudio separamos aquellas pacientes con queratodermias plantares climatéricas en tres grupos de veinte mujeres cada uno y un grupo testigo con el mismo número de pacientes, recibiendo cada grupo diferentes tratamientos.

La edad promedio de los cuatro grupos era de 57 años.

Para la integración de los grupos se tuvieron en cuenta criterios de inclusión y exclusión. Entre estos últimos se consideraron excluyentes las queratodermias por otras causas tales como eczemas, psoriasis, micosis o acompañantes de afecciones generales.

El cotejo de las diferentes terapéuticas, mostró que los mejores resultados, estadísticamente correspondieron a las pacientes tratadas simultáneamente con tratamiento local y por vía general.

---

## SUMMARY

Keratosis palmaris and plantaris are characterized by a heterogeneous group of disorders characterized by thickening of the palms and the soles.

This study is about Keratoderma Climactericum.

Since its first description in 1934, keratoderma Climactericum has been diagnosed on the basis of its clinical aspect on a previous history of menopause, on the exclusion of other causes of keratoderma.

The associated signs reported by Haxthausen are nonspecific and nondiscriminative. Microscopical findings consist of hyperkeratosis, acanthosis, and mild Lymphocytic infiltrate of the upper dermis which cannot be distinguished from chronic dermatitis.

We examined 80 women with acquired Keratosis palmaris and plantaris corresponding to Keratoderma Climactericum. Their average age at the time the skin lesions developed was 57 years.

The patients not had a personal or familial history of dermatosis, especially not of psoriasis or eczema.

Topical therapy more systemic hormonal therapy is a valuable alternative.

## **INTRODUCCIÓN**

## INTRODUCCIÓN

La piel, entre sus varias funciones, se comporta como una barrera de protección contra el ambiente y sus eventuales agresiones. Esta función la ejerce a través de un proceso complejo de diferenciación de queratinocitos, que culmina en la elaboración de una capa córnea altamente protectora. Este programa corresponde a la expresión de variados genes específicos activados y luego reprimidos de manera secuencial y coordinada, e implica numerosos factores de transcripción, enzimas, lípidos y proteínas estructurales.

Una de las mayores modificaciones del proceso de diferenciación epidérmica, se refiere a la expresión de queratina y filamentos estructurales presentes en el citoplasma de los queratinocitos. Entre las proteínas asociadas a las queratinas, la filagrina participa en la formación de una matriz interfilamentosa, a nivel de la capa córnea y su degradación contribuye al mantenimiento de la hidratación cutánea. Las uniones aseguran la cohesión celular y la organización espacial del citoesqueleto celular y juegan un papel fundamental en la estratificación de los queratinocitos. Numerosas proteínas transmembranarias e intracelulares constituyen estas uniones que son zonas de anclaje para los tonofilamentos de queratina. En las últimas etapas de diferenciación queratinocitaria, la mayor parte de los constituyentes intracelulares son degradados por proteólisis mientras que aparece una nueva estructura, la envoltura celular córnea (ECC), que es un polímero lípido-proteico extraordinariamente duradero, formado en el interior de la membrana citoplasmática de los queratinocitos diferenciados, que se vuelven insolubles por la formación de puentes, gracias a la acción de transglutaminasas específicas y calcio dependientes. (10)

Un cemento intercelular lipídico, sobre todo formado por ceramidas, confiere a la capa córnea sus propiedades impermeables. La descamación, regulada por proteasas específicas y compensada por un aporte constante de células epidérmicas, contribuye a la homeostasis epidérmica.

Muchos de estos procesos, se ven alterados en sus diferentes estadios, en diversos momentos de la vida. Algunos suceden en el período intrauterino, configurando enfermedades congénitas, que no son objeto de este estudio. Otros fenómenos suceden a lo largo de la vida adulta.

En este trabajo nos ocuparemos de lo que sucede especialmente en la mujer menopáusica (período climatérico).

La palabra menopausia deriva del griego mens, que significa mensualmente, y pausis, que quiere decir cese.

La menopausia, o sea la última menstruación, puede ser precoz, tardía, natural o quirúrgica.

Se entiende por climaterio, al período anterior y posterior que rodea a la última menstruación.

Retomando el concepto de menopausia, y considerando que es el momento en que no hay más menstruación, no siempre resulta fácil de determinar este instante, puesto que una o varias menstruaciones esporádicas pueden aún desaparecer luego de un período de amenorrea de algunos meses. El diagnóstico de menopausia, es por lo tanto retrospectivo, frente a la constatación de una amenorrea superior o igual a los doce (12) meses.

Debe remarcarse que se trata de un fenómeno natural y no de una enfermedad. La edad promedio en que aparece tiene pequeñas modificaciones, según las diferentes estadísticas y países. Por ejemplo en Francia el promedio es de 51,6 años y allí diez millones de mujeres están comprometidas.

En ese país, teniendo en cuenta que la esperanza de vida de las mujeres alcanza los 85 años, significa que un tercio de sus vidas, transcurrirán en período climatérico.

Por eso, para los médicos y en especial geriatras y ginecólogos es importante apreciar las manifestaciones presentes en ese período de vida a fin de juzgar la oportunidad de un tratamiento preventivo y/o de exploración particular.

Actualmente en países como Alemania, 15 a 20 % de las mujeres tienen un tratamiento hormonal sustitutivo (THS).

En países del primer mundo 40 % de ellas tienen entre 50 y 55 años,

pero el 50 % de ellas abandonan el tratamiento a los dos años (27). Por eso para los médicos tratantes es esencial identificar las ventajas y los inconvenientes del THS.

A fin de adaptar sus indicaciones en relación a las mujeres climatéricas.

Recordemos que para el diagnóstico se debe esperar doce meses de amenorrea, generalmente asociada a un síndrome climatérico. Eventualmente se podrá practicar test a los progestágenos.

Las consecuencias a corto plazo del período climatérico corresponde a un nivel bajo de estrógenos con manifestaciones variables de una mujer a otra, en su frecuencia, intensidad, momento de aparición y duración.

Las tufaradas de calor, se constatan en más del 75 % de los casos. Su intensidad va desde el simple rubor de la cara hasta el sofoco del calor vasomotor. Estos calores traducen un desorden a nivel de las aminas cerebrales, desorden específicamente inducido por la carencia estrogénica.

En general duran algunos meses, pero también pueden seguir durante años. Es el síntoma más frecuente de este período. Comienza con una sensación de calor a nivel de la cabeza que se extiende al cuello, hombros y luego al conjunto del cuerpo. Esta sensación se acompaña frecuentemente de transpiración sobre todo a la noche, o rubor cutáneo. Cada episodio dura de dos a cinco minutos y puede terminar con escalofríos o temblores. Las tufaradas de calor aparecen en tres de cada cuatro mujeres climatéricas.

Persisten por más de un año y en la mitad de las mujeres durante cinco a diez años.

Hay otros trastornos, que pueden padecerse. Estos no son siempre ligados a la carencia de estrógenos. Se refieren a trastornos del humor (irritabilidad, estados depresivos, ansiedad, tristeza) que pueden afectar a casi la mitad de las mujeres climatéricas. También pueden asociarse insomnio, pérdida de la memoria, sequedad vaginal, llegando incluso a producir dispareunia, modificaciones de la libido y de la voz.

A mediano plazo las manifestaciones del hipoestrogenismo, predominan en los órganos blanco de los estrógenos: en vulva y vagina se instala una atrofia. Los labios mayores y menores se adelgazan y se despigmentan. El orificio vulvar se reduce, al igual que la luz vaginal, la mucosa se vuelve seca, frágil y puede sangrar fácilmente.

La flora de protección vaginal disminuye, lo que trae aparejado una sensibilidad mayor del epitelio para las infecciones.

La atrofia cervical se acompaña de un ascenso de la unión epitelio cilíndrico - epitelio pavimentado en el interior del canal cervical, lo que a veces vuelve inaccesible la colposcopia, volviendo a veces difícil la práctica de un frotis a nivel de la zona de unión. El lugol cada vez impregna menos el epitelio que se vuelve pobre en glucógeno.

El tamaño del cuerpo del útero disminuye progresivamente. Los miomas o una adenomiositis se vuelven asintomáticos.

El endometrio se atrofia. En ecografía es igual o inferior a 3 mm.

La atrofia mamaria se relaciona con una reabsorción del tejido graso subcutáneo que es inconstante y sobre todo con una atrofia del parénquima con desaparición de lóbulos, estrechamiento de las paredes tubulares, y condensación fibrosa del estroma.

El tamaño de los pezones disminuye, se despigmentan y tienden a perder su poder eréctil.

Los cabellos y vellos tienden a aclararse en las zonas estrógeno - dependientes. Por el contrario puede aparecer una pilosidad de tipo androgénico supralabial o en mejillas.

En relación al peso, el índice de masa corporal, aumenta después de los 50 años, sus causas son múltiples: disminución del gasto energético, aumento del aporte calórico, redistribución de la masa corporal, con aumento del tejido graso y disminución del tejido magro.

A largo plazo, las consecuencias del climaterio se manifiestan por una osteoporosis post-menopáusica.

La osteoporosis por desmineralización ósea, es un fenómeno fisiológico ligado al envejecimiento, donde el proceso se acelera en la post-menopausia. La pérdida ósea es del 1 a 2 % por año.

La importancia de la osteoporosis depende de la velocidad de reabsorción ósea y de la masa ósea inicial al llegar a la pubertad. Ambas condiciones dependen de factores genéticos y comportamentales (aporte cálcico y ejercicio físico). Hay otros factores que agravan esta condición, como la mala alimentación, el tabaco y el alcohol.

La osteoporosis puede llevar a las fracturas en vértebras o puños (huesos trabeculares, esponjosos).

En relación a la coronariopatía, hay que mencionar que la misma es mucho más frecuente en el varón que en la mujer de edad pre-menopáusica.

Luego de la menopausia la frecuencia va aumentando progresivamente hasta alcanzar los valores masculinos. Aquí el rol de la edad y de la carencia estrogénica es controvertido.

Hay además otros factores como modificaciones del metabolismo lipídico y la modificación de ciertos factores de coagulación (factor VII, fibrinógeno).

En relación a los trastornos cognitivos y calidad de vida se considera que hay una mejora con el THS, entendiendo que la calidad de vida puede ser apreciada por el bienestar físico, mental y social.

En relación a la piel, los cambios que ocurren en la paciente climatérica, se relacionan con la xerodermia y la aparición de arrugas en la piel. El epitelio cutáneo es muy similar al de la vagina con la diferencia que el primero posee una capa superficial de células queratinizadas.

Después de la menopausia la piel experimenta un adelgazamiento de la epidermis. Adicionalmente, debajo de la piel existe la dermis, que también es estimulada por los estrógenos de manera que no solamente hay un adelgaza-

miento de la epidermis que generaría arrugas, sino una disminución de la dermis.

Se ha demostrado que la riqueza del tejido dérmico que mantiene la turgencia de la piel de la mujer, se debe a proteínas complejas, llamadas proteoglicanos, que son similares a los que constituyen la matriz ósea. Cuando la mujer pierde este tejido también pierde la matriz ósea y genera osteoporosis. Este fenómeno, que no se debe solamente a la pérdida de estrógenos sino que en parte es debido a la involución y el envejecimiento paulatino de los tejidos, origina en paralelo la atrofia de la dermis y la atrofia de la matriz ósea. Puede señalarse pues, un parentesco algo lejano, entre la aparición de arrugas y la osteoporosis.

A este respecto hay dos prototipos de mujeres: las muy delgadas que tienen tendencia a arrugarse y las mujeres muy robustas, con la cara redondeada que se arrugan menos. Las primeras tienen menos estrógenos que las segundas de tal forma que se ha descrito un cuadro clínico “la osteoporosis de la mujer fumadora delgada” que corresponde claramente a una pérdida de estrógenos agravada por el tabaco.

Para concluir con esta introducción, diremos que entre las manifestaciones cutáneas del período climatérico, existe una, a la que nos abocaremos, que es la enfermedad de Haxthausen o como la llamó inicialmente este autor Keratoderma Climactericum (23), que es muy poco mencionada en la literatura, habiendo caído en un cierto olvido por parte de dermatólogos y ginecólogos. Prueba de ello es el cuadernillo que se agrega en páginas 20, 21, 22 y 23, que corresponde a un protocolo de un estudio de un Departamento de Climaterio, de nuestro medio, donde vemos la ausencia de menciones a síntomas o signos cutáneos, salvo la sequedad vaginal o el prurito vulvar.

Por todo esto la hipótesis de nuestro trabajo, es que la queratodermia climatérica se comporta de manera muy distinta frente a los diferentes tratamientos ya sean estos, locales, por vía oral o con la asociación de ambos.

Se considera a Empédocles de Agrigento (490 - 435 a.C.) como el primero que realizó estudios de embriología, fisiología de los sentidos y funciones de la piel, mencionando en particular la función barrera (33).

En el primer tratado conocido de Dermatología, “De morbis cutaneis a treatise of disease incident to the skin”. Escrito por Daniel Turner en 1714, comienza a hablarse de la piel como un órgano con múltiples funciones, entre ellas la de protección.

El barón Louis Alibert (1768 -1837) en su Tratado de Dermatología, incluye las primeras imágenes, dibujadas de patologías cutáneas, donde se ven queratodermias.

Karl Ernst, en 1819, en su Tesis Doctoral, escrita en latín como era costumbre en aquellos días (De corneis humani corporis escrementiis quorum generali brevique nititiae singulais casos de hominis corneis excrescentiis adjectus est cum tabulis dubus lithographicis), incluye dos láminas que corresponden a dibujos toscos pero claros, reproducidos en cuatro litografías en blanco y negro, que muestran una queratodermia plantar. (Figura 1)

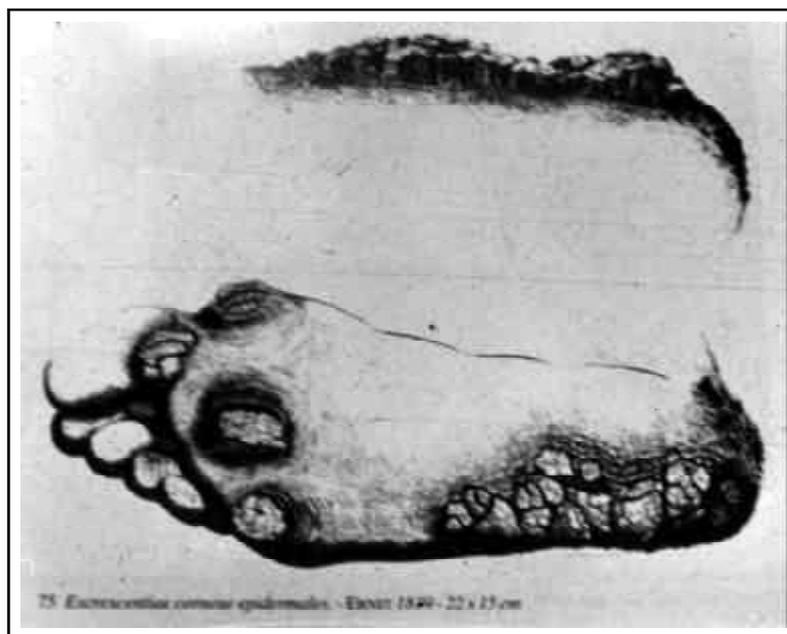


Figura 1. Reproducción de una imagen litográfica que muestra queratodermia plantar (Tesis Doctoral Karl Ernst 1819)

En nuestro país, en 1835, se presenta la primera tesis dermatológica (37) del Dr. Tiburcio Fonseca, denominándola: “Del órgano cutáneo considerado en sus relaciones con la Anatomía, la Fisiología, Patología y especialmente con la terapéutica”. En ella se hace por primera vez, una descripción de la superficie externa de la piel como introducción al estudio de la fisiología y patología cutánea. En un párrafo expresa textualmente: “Esta membrana que es más o menos espesa, densa y ostensible según las regiones que viste, no sufre interrupción alguna en su continuidad en ninguno de sus puntos”.

Los estudios relacionados con al piel fueron avanzando, mientras paralelamente se conformaba la especialidad y fue cien años después, en 1934, cuando Haxthausen, luego de separar las queratodermias en congénitas y adquiridas identifica entre estas últimas, la queratodermia climatérica, reportando diez casos de queratosis palmar y plantar en mujeres menopáusicas, nombrando a esta condición, KERATODERMA CLIMACTERICUM.

A posteriori, se publicaron nuevos artículos relacionados con esta patología, confirmando su carácter nosológico específico. (21)

### **Bases químicas de la queratinización epidérmica**

Para comprender el fallo en la queratinización epidérmica observado en la Queratodermia Climatérica, es necesario comenzar por conocer las bases de la queratinización epidérmica, que las expresaremos de manera sintetizada a continuación.

Las células de la epidermis que sintetizan queratinas y citoquinas son los queratinocitos, a través de un proceso denominado queratinización. Éste, consiste en una serie de modificaciones que ocurren desde la capa basal a la capa córnea, por las cuales las células cambian de forma y orientación, pierden el núcleo, organelas y agua, y forman una proteína especial: la queratina. Los queratinocitos, además, son productores de distintas citoquinas, moléculas de adhesión y factores de crecimiento que, junto a otras células, como las de Langerhans y los fibroblastos, convierten a la piel en un órgano inmunológico. Aquí es importante mencionar a la queratina, que es una proteína que interviene en la protección siendo ésta su función principal. La capa córnea protege contra

partículas físicas, agentes químicos, radiaciones ultravioletas, agentes biológicos y previene la pérdida de agua, electrolitos y macromoléculas. Los queratinocitos también tienen función inmunológica, produciendo citoquinas, además de sintetizar vitamina D.

También es necesario mencionar la importancia del colágeno, siendo las fibras del tejido conectivo de dos tipos: colágenas y elásticas. Las fibras colágenas son más abundantes, gruesas, largas y no ramificadas y se disponen en forma paralela a la superficie cutánea.

Las fibras elásticas son finas, ramificadas y entrelazadas. En el organismo existen 19 tipos diferentes de colágenos. En la piel adulta humana se identificaron genéticamente, por técnicas de clonación molecular, 9 tipos distintos. Corresponde al colágeno tipo I el 80% y al tipo II el 15%. El colágeno tipo I (también encontrado en el tejido óseo) es el principal constituyente de la piel, responsable de la solidez y corresponde al 70% de su peso deshidratado. El colágeno tipo III interviene en las propiedades elásticas.

Con respecto a las funciones del Tejido Conectivo, debemos decir que interviene en los procesos de inflamación y reparación de las heridas, y es el principal soporte cutáneo (sostén de vasos, nervios y anexos).

Además actúa como reservorio y medio de difusión para distribución de agua, sales y hormonas. Da forma a la piel y colabora con la nutrición de la epidermis por su rica vascularización.

Para el mantenimiento de la arquitectura tisular normal de la piel se requiere del depósito, organización y recambio de las macromoléculas de la matriz extracelular (ECM), como los colágenos, la elastina, los GAG (glucosaminoglicanos) y las glucoproteínas. La capacidad de las células de organizar y remodelar ECM circundante es esencial para la morfogénesis, la angiogénesis y la cicatrización de las heridas. El remodelamiento de la ECM, en general, es un proceso multifactorial combinado, en el que participan la degradación localizada de la ECM preexistente, el reordenamiento citoesquelético, la traslocación celular y el depósito de nuevos componentes de la ECM. Aunque todos estos pasos son controlados por una diversidad de mecanismos moleculares, el paso inicial parece depender de la presencia de proteínas secretadas,

capaces de desencadenar la degradación de las macromoléculas de la ECM. Estas enzimas abarcan las familias de la metaloproteínas de la matriz, que incluye: las colagenasas intersticiales, las gelatinasas (colagenasas tipo IV), las estromelinas, las matrilisinas, las metaloelastasas y las metaloproteínas tipo de membranas (31) (26). Igualmente los proteolicanos y glucosaminoglicanos (PG / GAG) ejercen una función muy importante en la piel al unirse a muchos componentes del medio extracelular. Puede ligar hasta 1.000 veces su propio volumen y, de ese modo regulan la capacidad de unión de agua a la dermis e influyen sobre el volumen y la compresibilidad de ésta, también se ligan a factores de crecimiento y vinculan células como matriz fibrilar y filamentosa, por lo cual influyen sobre la proliferación, diferenciación y reparación tisular, y la morfogénesis. El heparansulfato es necesario para la función de varios factores de crecimiento fibroblástico, es inducido durante la cicatrización de heridas, al igual que el sindecano 1. El condroitinsulfato y el dermatansulfato se unen a la fibronectina y a la laminina. La decorina se une al dermatan sulfato, y se la encuentra en los colágenos tipo I y II, y el versicano se cree que está asociado con los microfilamentos de la red elástica. Los heparano / heparansulfato (HSPG) se ligan e influyen sobre la función de múltiples moléculas efectoras (factores de crecimiento, citoquinas, matriz extracelular y proteasas) (3).

Resumiendo, podríamos decir que la diferenciación epidérmica es un proceso de maduración continuo y orientado que comporta cambios morfológicos e importantes modificaciones bioquímicas que comprometen a las queratinas y sus proteínas asociadas, las proteínas de unión, la envoltura córnea y los lípidos intercelulares y que finalizan en la formación de la capa protectora superficial constantemente renovada.

## **OBJETIVOS**

## **OBJETIVOS**

### **General**

1. Establecer un diagnóstico de queratodermia climatérica (plantar) por la clínica, laboratorio y anatomía patológica.

### **Específicos**

1. Agrupar a las pacientes en tres grupos terapéuticos diferentes y un grupo testigo.
2. Analizar los resultados obtenidos a los fines de precisar los mismos.
3. Verificar si el tratamiento combinado (local + vía oral) en las queratodermias climatéricas es más efectivo que el tratamiento único, ya sea local o por vía oral separadamente.

## **MATERIAL Y MÉTODOS**

## MATERIAL Y MÉTODOS

Durante el período de Marzo de 2000 a Octubre de 2005 se seleccionaron para la realización de este trabajo, ochenta (80) pacientes, divididas en cuatro grupos de veinte (20) pacientes cada uno, que cursan por período climatérico y que presentan queratodermias plantares.

Los cuatro grupos se dividieron en veinte pacientes cada uno, teniendo en cuenta que es un número razonable, debido a la relativa escasa frecuencia de esta afección. Igualmente de esta manera se alcanza un número total de ochenta (80) pacientes estudiadas.

En cada uno de los grupos se han efectuado tratamientos diferenciados, separándose de esta manera el grupo 1 que incluye a las pacientes que utilizaron tratamiento local con crema conteniendo Alfa - estradiol, Progesterona y Vitamina A (Lubriderm®).

El grupo 2 está conformado por pacientes siempre afectadas de queratoderma climatérica que fueron medicadas con Tratamiento Hormonal Sustitutivo (THS) consistente en Orgestriol.

El grupo 3 se constituyó con pacientes que recibieron el doble tratamiento, es decir THS con Orgestriol más el tratamiento local con Alfa - estradiol, Progesterona y Vitamina A.

Por último el estudio se completa con el grupo 4 que corresponde a pacientes, como todas las anteriores con Queratoderma Climatérica a quienes se les indicó sólo Vaselina Sólida, representando de esta manera al grupo testigo.

Todas y cada una de estas pacientes fueron atendidas en consulta en el Servicio de Dermatología de la Dirección de Especialidades Médicas de la Municipalidad de Córdoba, sita en la calle Sarmiento 480 de nuestra ciudad.

Con ellas se confeccionó una ficha personal, donde se asentaron los siguientes ítems:

A. Datos de identificación (edad, peso, domicilio, procedencia).

B. Resumen de Historia Clínica. (fecha de menopausia, climaterio: sintomatología acompañante).

C. Descripción de la Queratodermia (se tuvieron en cuenta el eritema el cual se expresó en porcentaje ocupante de la superficie plantar, fisuras: se consideró la cantidad y longitud de las mismas).

D. Examen micológico directo y cultivo. A todas las pacientes se les efectuó un micológico (su positividad fue considerada un criterio de exclusión).

Todos los micológicos fueron efectuados por el Departamento Micología del Laboratorio Central del Hospital Nacional de Clínicas dependiente de la Universidad Nacional de Córdoba.

Previo al examen micológico se les dio las siguientes instrucciones a cada una de las pacientes:

- 1- Realizar buena higiene de la zona afectada con jabón blanco (de lavar la ropa).
- 2- No colocarse cremas, talcos sin ninguna medicación en la zona afectada, tres días previos a la realización del estudio.
- 3- Concurrir con medias de toalla o algodón y eliminar todo resto de talco del calzado.

El departamento de Micología del Laboratorio del Hospital Nacional de Clínicas tomó las muestras con escalpelo y los directos fueron observados con Hidróxido de Potasio (OHK) al 40 %. Los cultivos se efectuaron en medio de Saboureaud, DMT (Medio de Taplin), exclusivo para dermatofitos y Lactrimel.

Para la identificación de uso medio de agar papa glucosado, agar urea, microcultivos y agar sangre a 37° C. Luego se disocian las colonias y mediante observación al microscopio con azul de lacto fenol se observan los distintos tipos de conidiación.

E. VDRL. A todas las pacientes se les efectuó serología para sífilis, a fin de separar los casos eventualmente positivos cuali-cuantitativamente. No se registró ningún caso con este examen positivo.

F. Estudio anatomopatológico. A todas las pacientes se les efectuó un examen anatomopatológico. El mismo fue efectuado por el Servicio de Anatomía Patológica del Hospital Infantil Municipal.

La técnica utilizada para la toma biopsia, fue la de sacabocado (punch) de 3 mm de diámetro, que se efectuó en la zona talonaria que siempre estuvo afectada en todas las pacientes.

Previa la realización de las biopsias, las pacientes no debían colocarse por al menos cinco días ninguna medicación en la zona afectada.

Las tomas biopsias de piel se procesaron de la siguiente forma: Se fijaron en formol neutro, luego de deshidratados en alcoholes crecientes, se incluyeron en parafina y alcohol y fueron coloreados con hematoxilina-eosina.

De esta manera, los cuatro grupos fueron seguidos de una manera longitudinal durante los tres (3) meses, cada una de las diferentes pacientes que integraba cada grupo.

En relación al método en su etapa final, se recurrió al aporte estadístico y a sus etapas que hacen al ordenamiento del mismo.

Posteriormente se menciona el tratamiento y las condiciones de utilización que recibió cada grupo.

## **Criterios de inclusión**

### Clínicos

Las pacientes debían cursar con una queratodermia plantar aceptada como climatérica.

### Ginecológicos

La queratodermia plantar de las pacientes debía corresponder invariablemente al período climatérico que ellas cursaban.

### Anatomo-patológicos

Si bien la anatomía patológica no es patognomónica, nos sirvió para descartar otras afecciones que podrían no corresponder a la estudiada.

### **Criterios de exclusión**

1. Queratodermias de origen micótico, corroboradas con estudios micológicos, que comprendían examen directo, cultivo y tipificación.
2. Queratodermias por otras enfermedades cutáneas y sistémicas. Se efectuaron estudios histopatológicos para descartar estas patologías.

De esta manera se conformaron cuatro grupos de pacientes, con inclusión de veinte (20) mujeres de cada grupo, lo cual conformó un total de ochenta (80) mujeres con queratodermia climatérica afectadas al estudio.

### **Variables de evaluación**

Se valoraron el eritema y las fisuras. Al eritema se lo midió en porcentual, en relación a la planta (superficie afectada).

### **Tipo de estudio**

**Descriptivo-Prospectivo.** Será descriptivo, en la medida que se medirán las variables en estudio; y prospectivo, porque se trabajara con hechos que se dan durante el período del estudio.

### **Diseño de la investigación**

**Diseño experimental, transversal descriptivo.** Se efectuará la revisión de pacientes que consignen criterios de inclusión, con dos observaciones en el tiempo, para la medición de sus características en forma independiente.

## **Análisis estadístico**

Los datos se analizaron mediante métodos categóricos que serán presentados en forma de gráficos o tablas según corresponda.

**DEPARTAMENTO DE CLIMATERIO  
HISTORIA CLÍNICA**

FECHA: \_\_\_\_\_ H. Cl. N° \_\_\_\_\_  
 Apellido (soltera) \_\_\_\_\_ Nombres: \_\_\_\_\_  
 Domicilio: \_\_\_\_\_ Seccional: \_\_\_\_\_ Tel: \_\_\_\_\_  
 Edad: \_\_\_\_\_ Estado civil: \_\_\_\_\_ Ocupación: \_\_\_\_\_  
 Enviada por: Médico: \_\_\_\_\_ Otra paciente: \_\_\_\_\_ Sección: \_\_\_\_\_ Otros: \_\_\_\_\_  
 Motivo de consulta: \_\_\_\_\_

**SIGNOS Y SÍNTOMAS DEL CLIMATERIO**

Eumenorrea: SI  NO  Ritmo habitual: \_\_\_\_\_  
 Polimenorrea: SI  NO  Oligomenorrea: SI  NO   
 Amenorrea: Entre 3 meses y 1 año   
 Más de 1 año   
 Entre 1 año y 5 años   
 Más de 5 años

F.U.M.: \_\_\_\_\_

**TIPO DE MENOPAUSIA**

Precoz SI  NO   
 Tardía SI  NO   
 Natural SI  NO   
 Quirúrgica SI  NO

	3	2	1	0
Sofocos	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Transpiración	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sequedad Vaginal	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Dispareunia	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Flujo	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Prurito Vulvar	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Algias Pelvianas	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Dismenorrea	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Mastalgia	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Cefalea	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Insomnio	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Palpitaciones	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Nerviosismo	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ansiedad	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Depresión	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Irritabilidad	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Cambio de Carácter	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Relaciones Sexuales	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Incont. Orina	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Síndrome uretral	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

PESO: \_\_\_\_\_ ALTURA: \_\_\_\_\_ T.A.: \_\_\_\_\_

**ANTECEDENTES PERSONALES**

	Antes		Ahora	
	SI	NO	SI	NO
Litiasis biliar	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Hipertensión	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Tromboflebitis o embolia	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Infarto de miocardio	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
A.C.V.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Diabetes	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Fracturas - osteoporosis	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Litiasis renal	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
C. A. Genital	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
C. A. Mama	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Otros	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Intervenciones Quirúrgicas:	SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>			
Tipo de intervención y edad	.....			
Radioterapia:	.....			

**HÁBITOS**

	Antes		Ahora	
	SI	NO	SI	NO
Sol	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Café	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Tabaco	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Alcohol	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

**ACTIVIDAD FÍSICA**

	SI	NO	SI	NO
Leve	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Moderada	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Intensa	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

**RIESGOS DE DESARROLLAR OSTEOPOROSIS**

**ANTECEDENTES FAMILIARES**

Padres	hermanos	otros		SI	NO
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	C. A. de mama	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	C. A. genital	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Otros C. A.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Diabetes	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Cardiovascular	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Hipertensión	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Fractura de cadera	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Otros	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

**ANTECEDENTES GINECOLÓGICOS**

Menarca: ..... años

Nº embarazos y edad del último: .....

Nº de partos y edad del último: .....

Nº de abortos y edad del último: .....

P.A.P. Previa: SI  NO  Resultado: ..... Fecha: .....

E.E.A. Previa: SI  NO  Resultado: ..... Fecha: .....

Método anticonceptivo: Hormonal: ..... D.I.U.: ..... Mecánico: ..... Natural: .....

**TRATAMIENTOS HORMONALES**

Estrógenos: SI  NO  Nombre: ..... Dosis: ..... Tiempo: .....

Tibolona

Andrógenos: SI  NO  Nombre: ..... Dosis: ..... Tiempo: .....

Anticoncept: SI  NO  Nombre: ..... Dosis: ..... Tiempo: .....

Fecha de última administración de ellos compuestos: .....

**TRATAMIENTOS NO HORMONALES**

SI  NO

	Antes	ahora	tiempo
Sulpirda	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Veralprida	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Benzodiazepinas	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Antiépreivos	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Otros (especificar)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

**EXAMEN GINECOLÓGICO Y MAMARIO**

Normal: SI

NO

Especificar:

.....

.....

.....

.....

**EXÁMENES COMPLEMENTARIOS**

	Fecha	Fecha	Fecha	Fecha
G.R.	.....	.....	.....	.....
G.B.	.....	.....	.....	.....
Hb.	.....	.....	.....	.....
Hematocrito	.....	.....	.....	.....
Eritrosedimentación	.....	.....	.....	.....
Glucemia	.....	.....	.....	.....
C.T.	.....	.....	.....	.....
C. H.D.L.	.....	.....	.....	.....
C. L.D.L.	.....	.....	.....	.....
T.G.	.....	.....	.....	.....
Uricemia	.....	.....	.....	.....
Uremia	.....	.....	.....	.....
Gravindex	.....	.....	.....	.....
Orina	.....	.....	.....	.....
F. Aic.	.....	.....	.....	.....
Calcemia	.....	.....	.....	.....
Calciuria	.....	.....	.....	.....
Fosfatemia	.....	.....	.....	.....
Creatininemia	.....	.....	.....	.....
Rel. Ca/Creat.	.....	.....	.....	.....
Rel. Hidrox/Creat.	.....	.....	.....	.....
Creatininuria	.....	.....	.....	.....

Densitometría ósea

P.A.P actual: fecha: / / Resultado: \_\_\_\_\_

Colposcopia: fecha: / / Resultado: \_\_\_\_\_

Vulvoscopia: fecha: / / Resultado: \_\_\_\_\_

Prueba de progesterona: SI  NO  Resultado: \_\_\_\_\_ fecha: / /

Citología de endometrio: SI  NO  fecha: / / Resultado: \_\_\_\_\_

Biopsia de endometrio: SI  NO  fecha: / / Resultado: \_\_\_\_\_

Mamografía: SI  NO  fecha: / / Resultado: \_\_\_\_\_

Rx de columna dorsolumbar: SI  NO  fecha: / / Resultado: \_\_\_\_\_

Ecografía: SI  NO  fecha: / / Resultado: \_\_\_\_\_

Charla Informativa: SI  NO  fecha: / /

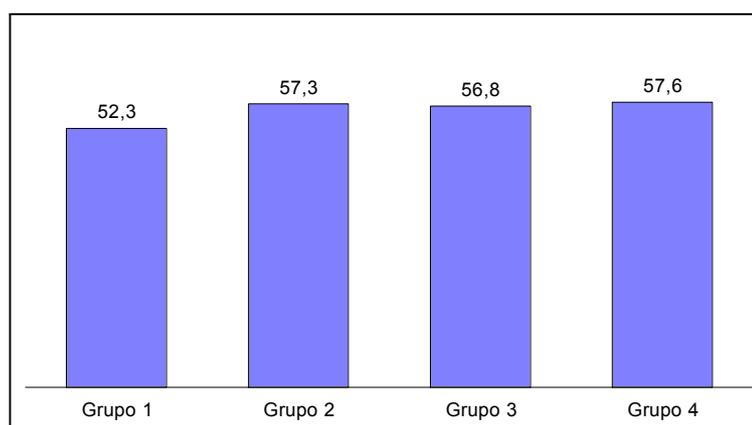
Protocolo de investigación: SI  NO

## **RESULTADOS**

## RESULTADOS

Se estudiaron un número igual a ochenta (80) casos, correspondientes a mujeres con Queratodermia Climatérica (Enf. de Haxthausen), entre Marzo de 2000 y Octubre de 2005. Mediante un estudio de tipo descriptivo, en la medida que se midieron las variables en estudio; y prospectivo, porque se trabajó con hechos que se dan durante dicho período. Con un diseño de tipo experimental, transversal descriptivo por la revisión de pacientes que consignaron criterios de inclusión, con dos observaciones en el tiempo, para medición de sus características en forma independiente. Los datos obtenidos se analizaron mediante métodos categóricos presentados en forma de gráficos o tablas.

Si bien la mayoría de la bibliografía analizada (2) (39) (22), habla de mujeres post-menopáusicas incluyendo en sus trabajos a mujeres de 40 años o más, en nuestro trabajo el rango de edad fue entre 47 y 67 años, con una media aritmética de 57 años.



*Figura N° 2: Promedio de edad en los diferentes grupos.  
Fuente: Propia.*

Como puede observarse, existe una relación bastante próxima en lo relativo a la edad en los grupos 2, 3 y 4. Igualmente el grupo 1 que comprende al promedio más bajo de edad (52,3), está separado del grupo de más alto promedio (grupo 4), por sólo 5 años y 3 meses. Estos resultados preliminares nos llevan a pensar que la queratodermia climatérica tendería a instalarse, no al inicio del climaterio, sino promediando el mismo (44). Como ya veremos en el capítulo Discusión, existen algunas diferencias con otros trabajos, especialmente europeos, donde el inicio de la patología estudiada, se observa más tempranamente en el climaterio.

---

## COMPOSICIÓN DE LOS GRUPOS

### Grupo 1:

Veinte (20) pacientes con tratamiento local (Lubriderm® Crema: Alfa estradiol, Progesterona, Vitamina A), en dos aplicaciones diarias (por la mañana y por la noche) en las zonas afectadas manteniendo como promedio los 5 mg de aplicación en cada ocasión.

A cada paciente se le instruyó con respecto a la dosificación, tomado como referencia una cucharita de café.

Las pacientes fueron evaluadas en el inicio del tratamiento (día cero) y a los noventa días (90 días), tomando como parámetros, el eritema, en cuanto a superficie afectada y las fisuras, en cuanto a su longitud.

Los resultados se expresan en las figuras 3, 4, 5 y 6.

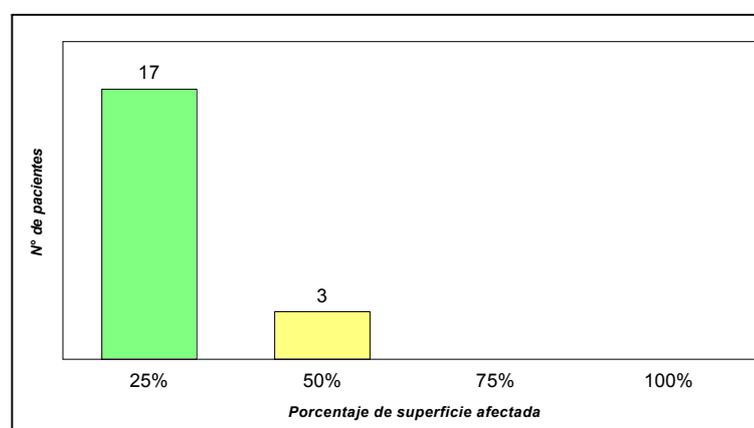


Figura N° 3: Tratamiento local con Lubriderm®. Muestra el porcentaje de superficie afectada al inicio del tratamiento.

Como puede observarse existían 17 pacientes que inicialmente presentaban el 25% de la superficie plantar afectada y 3 pacientes con el 50% de la superficie plantar afectada. En todos los casos, como lo menciono anteriormente, estaba afectada con diferente intensidad, la zona talonaria.

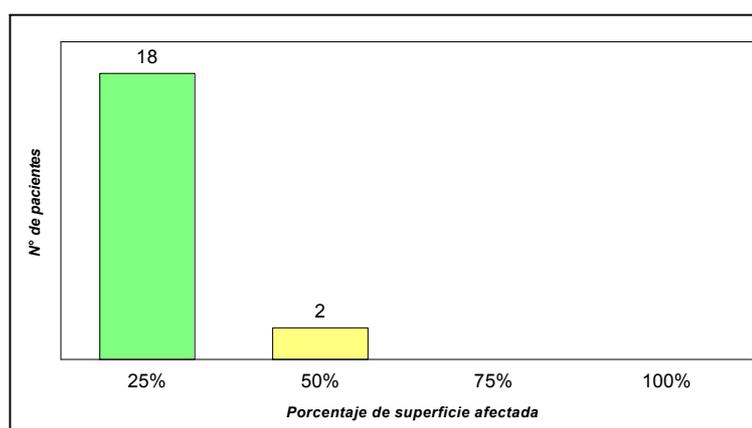


Figura N° 4: Tratamiento local con Lubriderm ®. Muestra el porcentaje de superficie cutánea afectada a los noventa días.

De acuerdo a esta figura vemos que al cabo de 90 días sólo una de las pacientes con superficie afectada del 50 % disminuyó a la mitad.

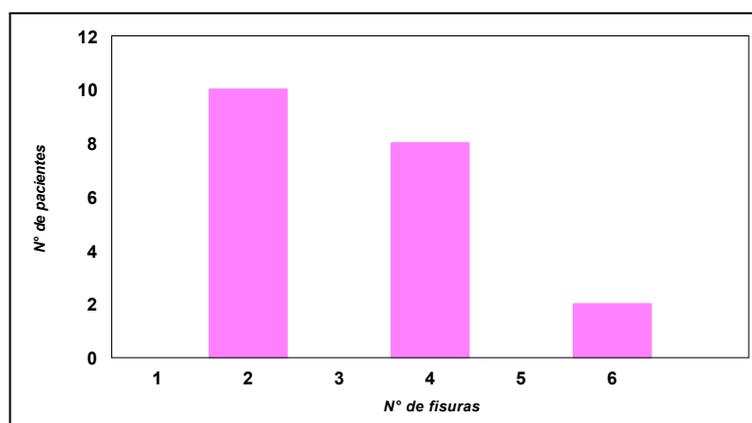


Figura N° 5: Tratamiento local con Lubriderm ®. Muestra la cantidad de fisuras al iniciar el tratamiento.

En esta figura observamos que la cantidad de fisuras son de dos en 10 pacientes, y en 8 pacientes y seis en 2 pacientes al inicio del tratamiento.

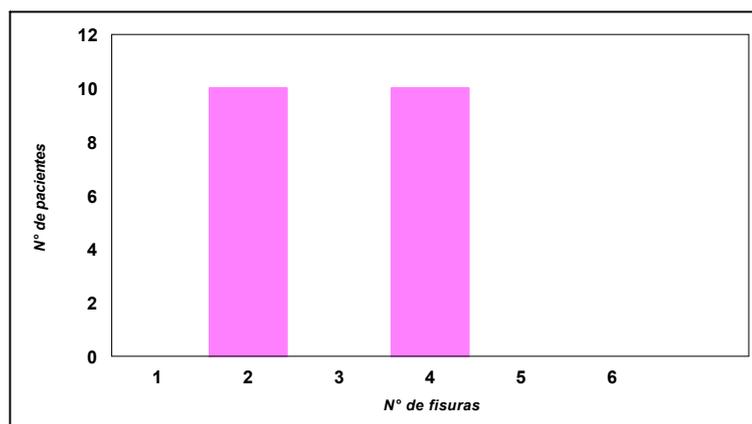


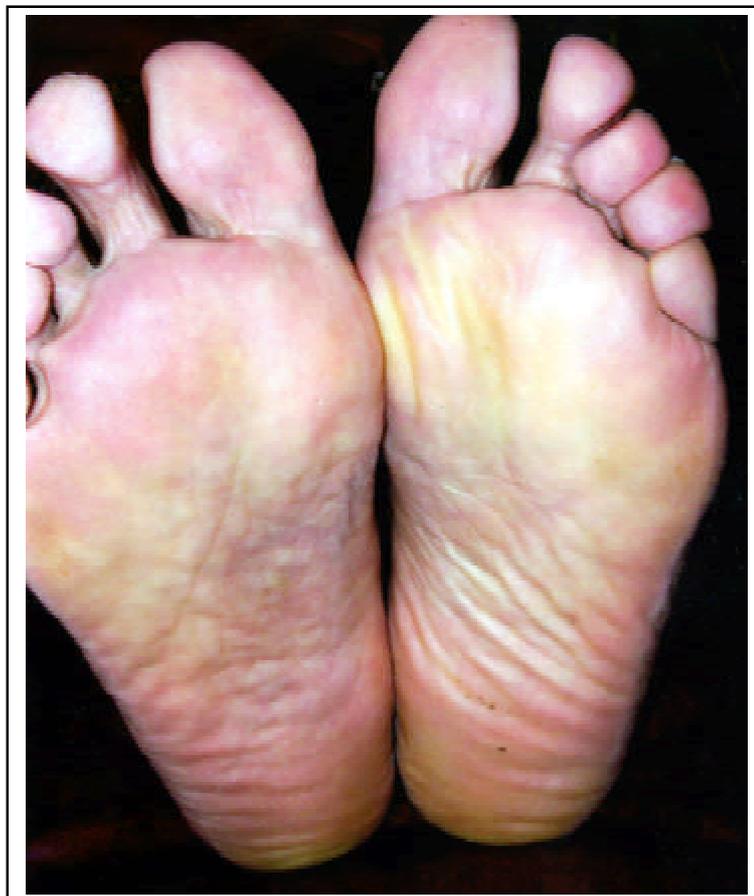
Figura N° 6: Tratamiento local con Lubriderm ®. Muestra la cantidad de fisuras a los noventa días.

Al cabo de noventa días de tratamiento con Lubriderm®, puede observarse que el número de fisuras descendió en los 2 pacientes que tenían seis, a cuatro, sin modificarse el resto, lo que conformó un grupo post-tratamiento con 10 pacientes con dos fisuras y 10 pacientes con cuatro fisuras.



Figura N° 7: Imagen clínica. paciente N° 8. Día 0. Eritema y Fisuras.

En la imagen observamos la queratodermia con el eritema y fisuras, en la paciente antes de iniciar el tratamiento local con Lubriderm®



*Figura N° 8: Imagen clínica. paciente N° 8. Día 90. Eritema y Fisuras.*

Se observa la disminución de la queratodermia con eritema y fisuras con respecto al día cero de inicio con tratamiento local con Lubriderm®

No podemos establecer concordancias con estudios previos, pues nunca se llevaron a cabo en las plantas. (20)

Si, ha habido estudios (13) (14) (29) referidos a sequedad y mejoría de la misma con el uso de estrógenos por vía oral, cuya comparación la efectuaremos en el grupo 4.

Grupo 2:

Veinte (20) pacientes con tratamiento hormonal sustitutivo (THS) (40).

Las pacientes fueron evaluadas en el inicio del tratamiento (día cero) y a los noventa días (90 días) tomando como parámetros, el eritema en cuanto a superficie afectada y a las fisuras en cuanto a su longitud.

Los resultados se expresan en las figuras 9, 10, 11 y 12.

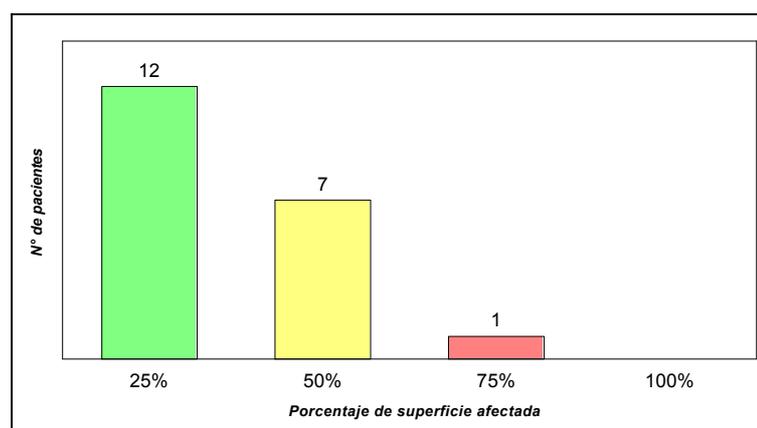


Figura N° 9: Terapia Hormonal Sustitutiva (Orgestriol). Muestra el porcentaje de superficie afectada al inicio del tratamiento.

La figura 9 muestra que al inicio del tratamiento 12 pacientes presentaban un eritema que representaba el 25 % de la superficie plantar, 7 pacientes tenían afectado el 50 % de la superficie plantar y en 1 paciente la afectación llegaba al 75 %.

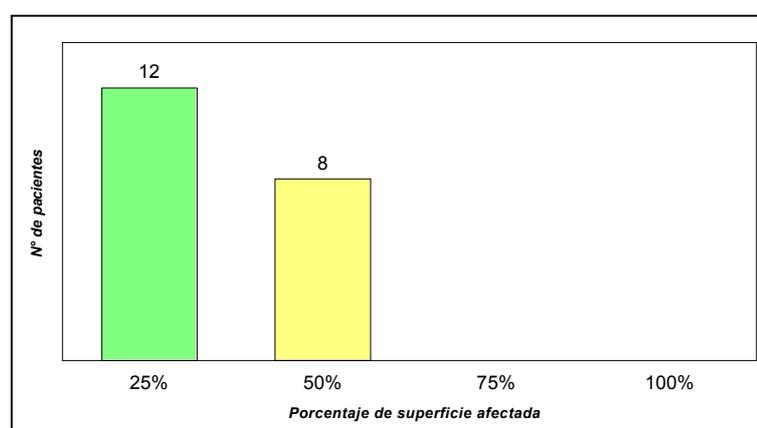


Figura N° 10: Terapia Hormonal Sustitutiva (Orgestriol). Muestra el porcentaje de superficie afectada a los noventa días.

La figura 10 muestra como se reduce en 1 paciente el eritema que le comprendía el 75 % de la superficie plantar al 50 %. En el resto de las pacientes no se observan cambios al cabo de 90 días de tratamiento hormonal sustitutivo (THS).

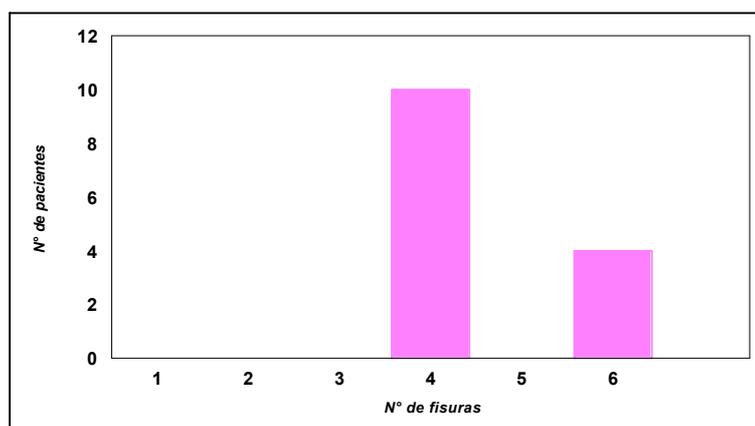


Figura N° 11: Terapia Hormonal Sustitutiva (Orgestriol). Muestra el número de fisuras al inicio del tratamiento.

En la figura 11 podemos observar que 10 pacientes presentaban cuatro fisuras al inicio del tratamiento y 4 pacientes presentaban seis fisuras.

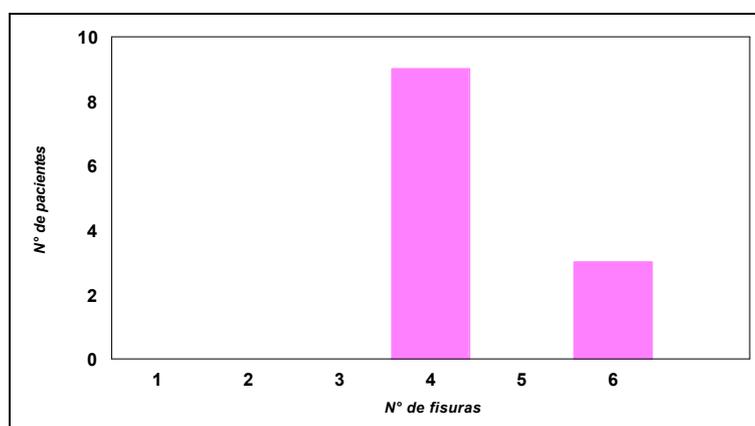


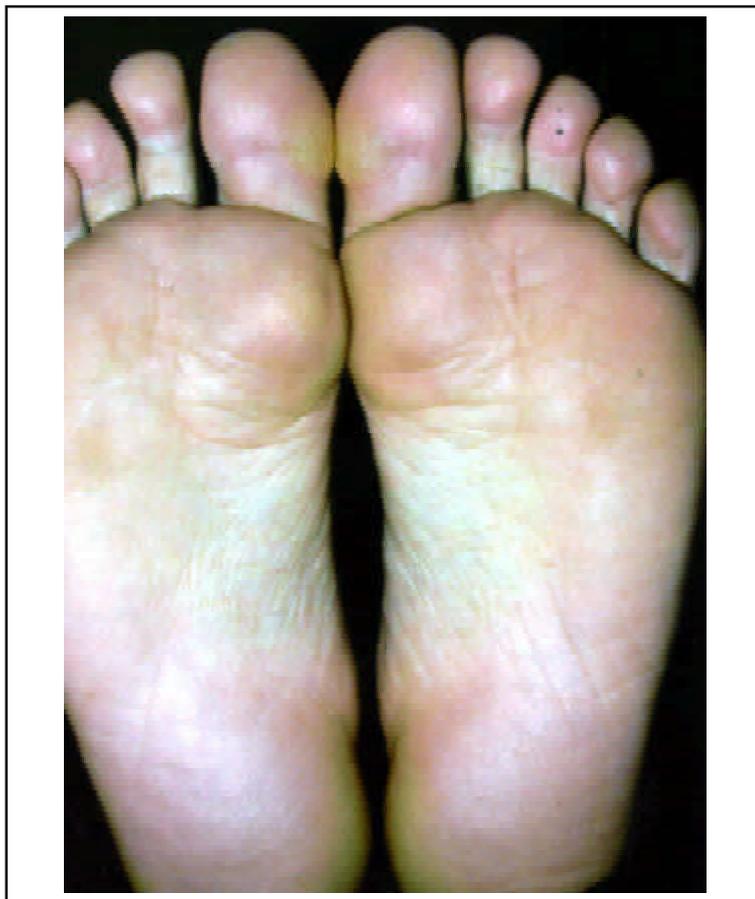
Figura N° 12: Terapia Hormonal Sustitutiva (Orgestriol). Muestra el número de fisuras a los noventa días.

En esta figura vemos como al completar el tratamiento con THS durante 90 días, el número de pacientes que tenían 4 fisuras se redujo en uno (de 10 pacientes descendieron a 9), y de 4 pacientes que tenían fisuras al inicio quedaron 3 con fisuras, al final del tratamiento con THS al cabo de 90 días.



*Figura N° 13: Imagen clínica. paciente N° 4. Día 0. Eritema y Queratodermia.*

Vemos imagen de la paciente N° 4 del grupo 2, al día cero de inicio de tratamiento con THS. Observamos queratodermia con eritema y escasas fisuras, con afectación en zonas de apoyo (primero y quinto metatarsiano) y zona talonaria.



*Figura N° 13: Imagen clínica. paciente N° 4. Día 90. Eritema y Queratodermia.*

En relación a la imagen anterior puede notarse la disminución de queratodermia y eritema al finalizar en 90 días con THS.

Si bien reiteramos que no hay estudios relacionando superficie plantar con tratamiento hormonal sustitutivo (THS), los estudios en relación con la sequedad de la piel y aparición de arrugas, en relación al uso de estrógenos por vía oral (8) (9) (36) muestran resultados que podrían compararse, si bien se trata de superficies cutáneas diferentes.

En este último, se concluye que el uso de estrógenos previene la sequedad de la piel y arrugas y protege contra el envejecimiento de la piel.

En nuestro trabajo vemos que un porcentaje interesante presenta mejoría, aunque como veremos más adelante los mejores resultados los vemos con el tratamiento asociado (THS + Tratamiento local que asocia estrógenos)

**Grupo 3:**

Veinte (20) pacientes con tratamiento combinado: THS (Orgestriol) más Lubriderm R (Alfa - Estradiol, Progesterona, Vitamina A) en aplicación bicotidiana. (43) (45)

Las pacientes fueron evaluadas en el inicio del tratamiento (día cero) y a los noventa días (90 días) tomando como parámetros, el eritema en cuanto a superficie afectada y a las fisuras en cuanto a su número.

Los resultados se expresan en las figuras 14, 15, 16 y 17.

**ORGESTRIOL + LUBRIDERM CREMA**  
**(Componentes: ALfa - Estradiol, Progesterona, Vitamina A)**

**GRUPO 3**  
**Pacientes con THS más tratamiento local**

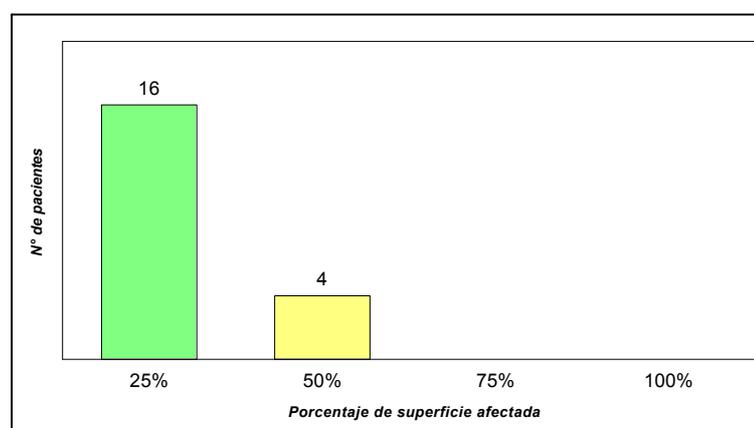


Figura N° 14: Tratamiento Combinado (Orgestriol + Lubriderm ®). Muestra el porcentaje de superficie afectada al inicio del tratamiento.

Observamos que 16 pacientes presentaban al inicio del tratamiento combinado (THS + Lubriderm ®), el 25 % de la superficie plantar afectada por queratodermia con eritema, y 4 pacientes presentaban el 50 % de la superficie afectada.

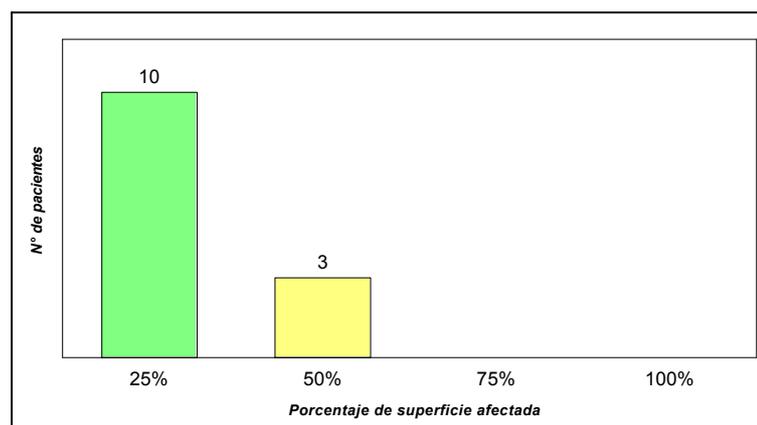


Figura N° 15: Tratamiento Combinado (Orgestriol + Lubriderm®). Muestra el porcentaje de superficie afectada a los noventa días.

En esta figura vemos como disminuyó el número de pacientes que presentaban eritema al cabo de 90 días con tratamiento combinado (THS + Lubriderm®).

De 16 pacientes que inicialmente presentaban el 25 % de la superficie afectada, se redujo a 10 y de 4 pacientes con el 50 % de la superficie afectada se redujo a 3.

Hubo 7 pacientes en que desapareció el eritema al cabo de los 90 días de tratamiento combinado (THS + Lubriderm®).

---

**ORGESTRIOL + LUBRIDERM CREMA**  
**(Componentes: Alfa - Estradiol, Progesterona, Vitamina A)**

**GRUPO 3**  
**Pacientes con THS más tratamiento local**

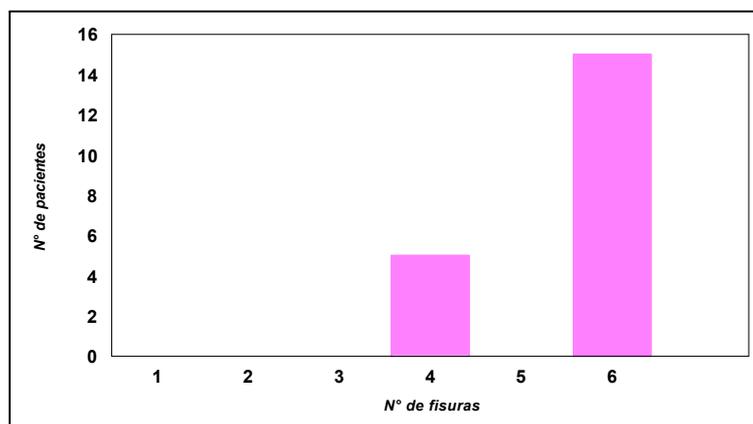


Figura N° 16: Tratamiento Combinado (Orgestriol + Lubriderm ®). Muestra el número de fisuras al inicio del tratamiento.

En esta figura se observa como al inicio del tratamiento combinado (THS + Lubriderm ®) había 15 pacientes con seis fisuras y 5 pacientes con cuatro fisuras.

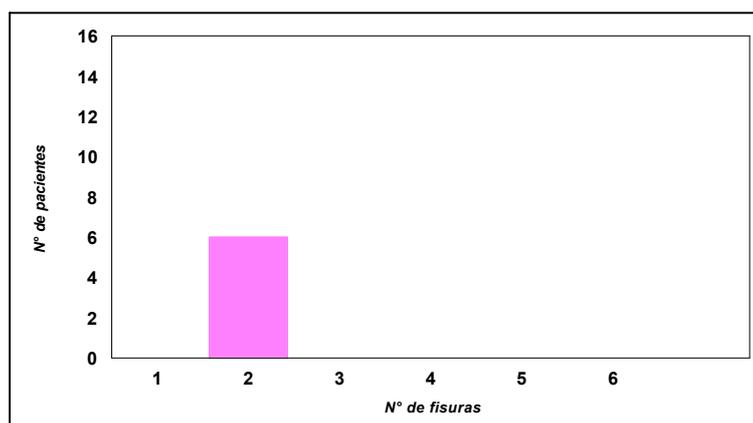
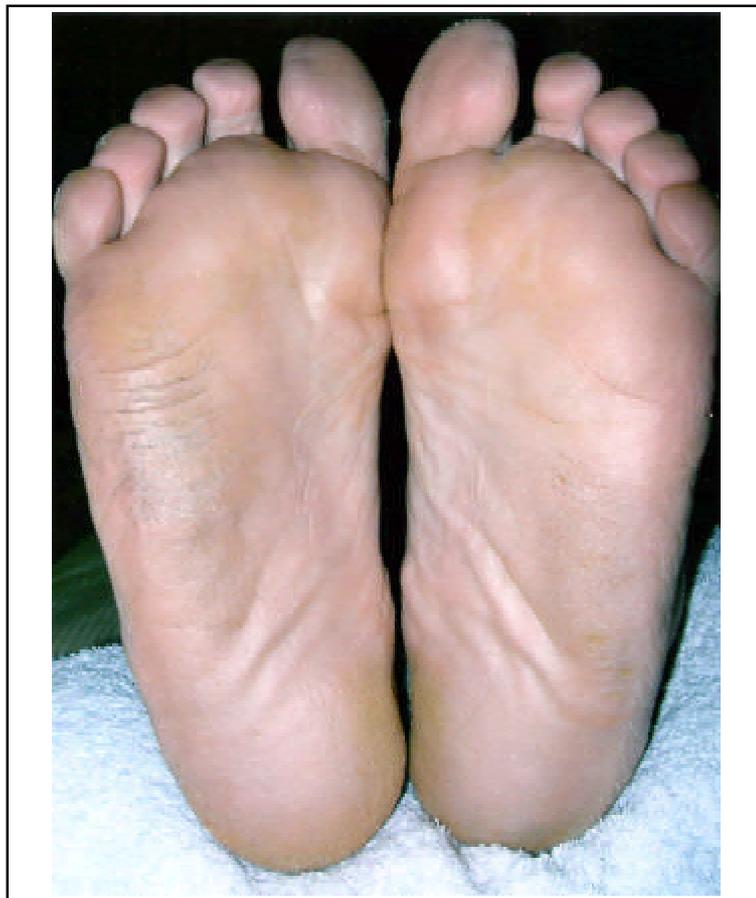


Figura N° 17: Tratamiento Combinado (Orgestriol + Lubriderm ®). Muestra el número de fisuras a los noventa días.

Observamos como al cumplir los 90 días de tratamiento combinado (THS + Lubriderm ®) el número de pacientes se reduce a 6 que presentaban solo dos fisuras, desapareciendo en las restantes pacientes las fisuras. A modo

de ejemplo, puede observarse la fotografía de las páginas siguientes.



*Figura N° 18: Imagen clínica. paciente N° 16. Día 0. Eritema y Fisuras.*

Obsérvese la queratodermia con importante fisuras en la paciente N° 16 al inicio del tratamiento (día 0) con THS + Lubriderm®.



*Figura N° 19: Imagen clínica. paciente N° 16. Día 90. Eritema y Fisuras.*

Puede notarse en la imagen precedente, la importante disminución de las fisuras al finalizar el tratamiento (día 90) con THS + Lubriderm®

Podemos decir que el tratamiento más eficaz para la queratodermia climatérica es el combinado, que incluye un tratamiento local (dos veces por día) incluyendo una crema que contiene Alfa - estradiol, Progesterona, vitamina A y tratamiento hormonal sustitutivo (THS) Orgestriol (una dosis diaria). (38)

**Grupo 4:**

Este grupo corresponde a las veinte pacientes testigos.

Las mismas estaban afectadas de Queratodermia Climatérica y fueron medicadas sólo con vaselina sólida, en dos aplicaciones diarias durante noventa días.

Los resultados se expresan en las figuras 20, 21, 22 y 23.

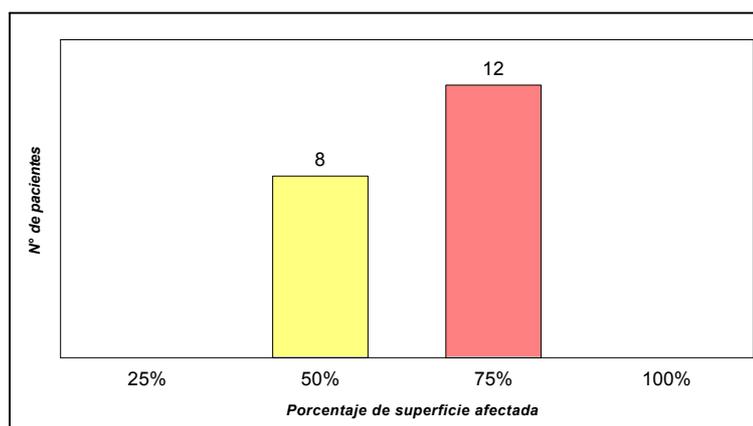


Figura N° 20: Pacientes testigos tratados con Vaselina Sólida. Muestra el número de pacientes afectados al inicio del tratamiento.

Al inicio del tratamiento con vaselina sólida (Pacientes testigos) había 12 pacientes con el 75 % de la superficie plantar con queratodermia con eritema y 8 pacientes con un porcentaje que ascendía la 50 %.

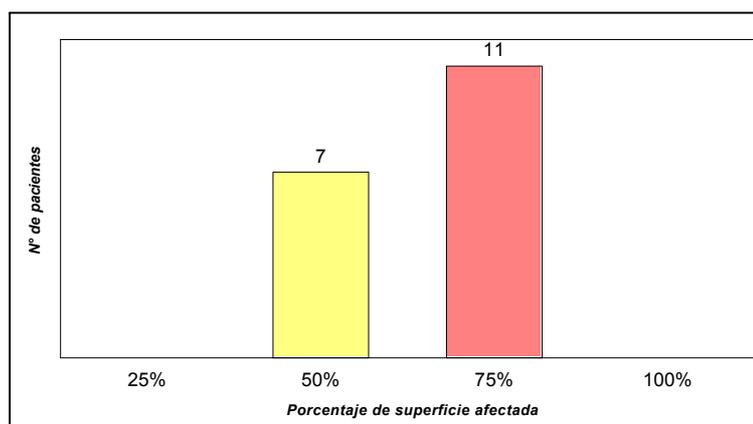


Figura N° 21: Pacientes testigos tratados con Vaselina Sólida. Muestra el porcentaje de superficie afectada a los noventa días.

Esta figura muestra que luego de 90 días con tratamiento con Vaselina solo 1 paciente redujo el 75 % de superficie con eritema al 50 % e igualmente 2 pacientes redujeron a cero el porcentaje de superficie afectada al cabo de 90 días del tratamiento.

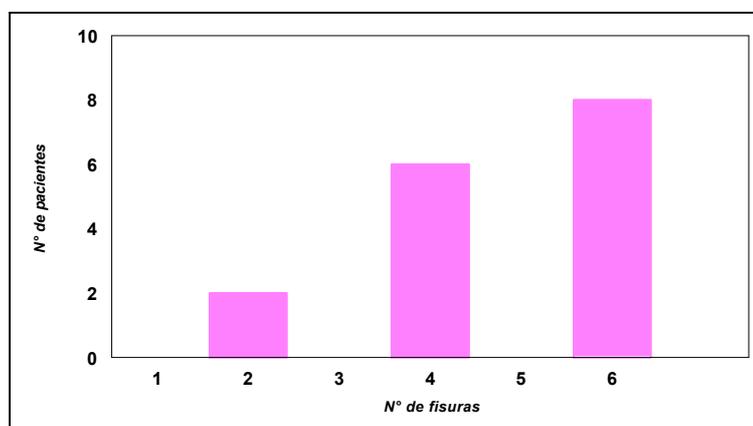


Figura N° 22: Pacientes testigos tratados con Vaselina Sólida. Muestra el número de fisuras al inicio del tratamiento.

En esta figura observamos que al inicio del tratamiento con Vaselina, este grupo testigo, presentaba 8 pacientes con seis fisuras, 6 pacientes con cuatro fisuras y 2 pacientes con dos fisuras.

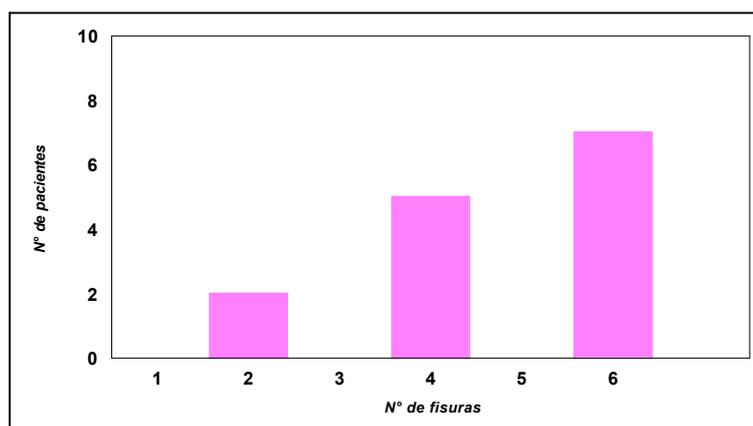


Figura N° 23: Pacientes testigos tratados con Vaselina Sólida. Muestra el número de fisuras a los noventa días del tratamiento.

En la figura 23 vemos como al cabo de 90 días de tratamiento con Vaselina, en relación a las fisuras, los cambios se observan en solo 2 pacientes. Una de ellas disminuyó de 6 a 5 fisuras, el resto se mantuvo sin cambios.



*Figura N° 24: Imagen clínica. paciente N° 10. Día 0. Eritema.*

Observamos el eritema en una paciente del grupo testigo al iniciar el tratamiento.



*Figura N° 25: Imagen clínica. paciente N° 10. Día 90. Eritema.*

La misma paciente al finalizar los 90 días del tratamiento con vaselina.

## **DISCUSIÓN**

## DISCUSIÓN

La vida media ha ido aumentando desde los 27 años en el siglo XVI hasta los 83 años en nuestros días y sólo a partir de 1800 empieza a ser significativo el número de mujeres que llega a alcanzar la edad de la menopausia y la proporción de mujeres en edad post-menopáusica aumenta paralelamente con la esperanza de vida. El análisis de la edad de la población muestra que en la actualidad un porcentaje cercano al 25 % de las mujeres están en edad menopáusica.

Es probable que el interés por la menopausia y los efectos que de ella se derivan se deban a una mayor preocupación de la mujer por su salud, pero también a que, en la población en general, hay muchas más mujeres en esta fase de la vida.

Entre las variadas situaciones que acompañan a la mujer en este período, nos hemos dedicado a la queratodermia climatérica.

Al plantear el diagnóstico de queratodermia climatérica, debemos excluir las formas de queratodermia palmo-plantar congénitas, además de enfrentarnos a otros diagnósticos, entre los cuales se deben incluir las formas adquiridas, especialmente psoriasis y dermatomicosis.

El diagnóstico diferencial más frecuente es con el eczema en sus diferentes presentaciones. En nuestras pacientes no había historia personal ni familiar de desórdenes atópicos.

La presencia de lesiones en período climatérico, el inicio en áreas de presión y el moderado o escaso prurito, frecuentemente orientan hacia el diagnóstico. Debe complementarse con una toma de biopsia y el estudio anatomopatológico correspondiente.

Antes de abocarnos de lleno a la discusión de este trabajo, haremos un parangón, refiriéndonos a lo que sucede en nuestro medio en relación a lo mencionado en la literatura mundial en referencia a situaciones que acompañan al climaterio como se mencionó en la Introducción.

Por ejemplo, con respecto a la osteoporosis; ésta constituye per se un problema de salud pública, pues afecta a una mujer de cada cuatro, siendo la osteoporosis, la complicación más grave de la carencia estrogénica, responsable de un aceleramiento de la pérdida ósea.

Hay amplia evidencia de que la THS se acompaña de un aumento importante de la densidad mineral ósea (24). Sin embargo, la evidencia en relación con la reducción del riesgo de fracturas no es tan categórica.

La FDA (Food and Drugs Administration) recomienda la THS para la prevención -aunque no para el tratamiento- de la osteoporosis. En forma semejante, la Sociedad de Osteoporosis de Canadá avala el uso de THS como terapia de primera línea en mujeres post-menopáusicas con densitometría ósea baja, pero sólo como tratamiento de segunda línea en mujeres con osteoporosis establecida.

En nuestro país, se manifiesta cinco a siete años después de la menopausia. En países del primer mundo, comienza a evidenciarse, siete a diez años después de la menopausia.

En Gran Bretaña, sobre diez millones de mujeres climatéricas, dos millones y medio, están afectadas de osteoporosis.

Así como las fracturas por osteoporosis son de los huesos esponjosos, las fracturas ligadas a la edad son las de los huesos largos (huesos corticales).

El número de fracturas de cuello de fémur se duplica cada cinco años a partir de la mujer de 60 años. A los 80 años el 4 % de las mujeres han tenido una fractura uni o bilateral del cuello del fémur.

El riesgo de fractura se aprecia con una densitometría ósea. Esta práctica complementaria, felizmente está incluida en la mayoría de protocolos de estudios de mujeres climatéricas en nuestro país.

En relación a los accidentes coronarios, lo cierto es que hay una duplicación de la cifra, a partir de la menopausia. Hay estudios del impacto de los tratamientos estrogénicos en la mujer climatérica (estudio HERS-WHI).

Por ejemplo en Canadá (24) la enfermedad coronaria es la principal causa de muerte y de morbilidad en las mujeres. Allí el estudio de observación sugirió que la THS reducía el riesgo de enfermedad coronaria en 35 % a 50 %. Hasta la fecha se han efectuado cinco estudios aleatorios al respecto.

El Heart and Estrogen / Progestin Replacement Study (HERS) fue el primero que evaluó el efecto de la THS en la prevención cardiovascular secundaria, y no detectó beneficio clínico en asociación con el uso de la THS a pesar de los efectos favorables sobre el perfil de los lípidos. El riesgo elevado de eventos cardiovasculares durante el primer año del estudio disminuyó en años posteriores, lo cual motivó la suposición de que la duración del HERS no había sido suficiente.

No obstante los resultados posteriormente publicados del HERS II, luego de 6,8 años de seguimiento en promedio, confirman los hallazgos de la primera investigación: La THS no reduce el riesgo de enfermedad coronaria en mujeres con patología establecida.

El Women's Estrogen for Stroke Trial fue otro ensayo de prevención secundaria que mostró resultados similares a los del HERS.

El Women's Health Initiative (WHI) fue un estudio de prevención primaria en mujeres post-menopáusicas que no encontró ningún beneficio en la prevención de enfermedad coronaria, luego de aproximadamente 5 años de seguimiento.

Algunos grupos sostienen que determinados tipos de estrógenos se asocian con efectos favorables.

Sin embargo, el Papworth HRT, una investigación de prevención cardiovascular secundaria, no encontró beneficio alguno en relación con la THS transdérmica.

La heterogeneidad en las modificaciones en el perfil de lípidos observadas en los estudios señalados y otros similares puede atribuirse a las diferentes poblaciones evaluadas, a los distintos puntos de valoración y a THS con diferentes preparados. El único cambio coincidente entre los estudios fue la elevación y descenso de los niveles de colesterol asociado a lipoproteínas de alta y

baja densidad (HDL y LDL) respectivamente.

Sin embargo, este beneficio no parece trasladarse a la evolución clínica. En resumen la mayoría de los autores, afirman que la evidencia a partir de estudios aleatorios no avala la teoría de que la THS reduce el riesgo cardiovascular. La American Heart Association no recomienda la THS en la prevención secundaria de enfermedad coronaria. La evidencia del WHI tampoco avala su uso en prevención primaria.

Por ejemplo, en Francia las enfermedades cardiovasculares son la primer causa de mortalidad en la mujer adulta mayor. Aquí se incluyen trombosis venosa o arterial reciente o en evolución. (Por ejemplo: flebitis, infarto de miocardio, accidente cerebro - vascular)

En nuestro país no hay casuística suficiente aún, para compararla con la realidad francesa.

Retomando lo relacionado estrictamente con nuestro trabajo, debemos mencionar que la causa de esta queratosis, que ocurre solamente en las mujeres climatéricas, aún es desconocida. Nosotros aportamos algunos de los elementos que ayudan a identificarla:

- Eritema y/o hiperqueratosis con fisuras, dolor al caminar.
- Prurito mínimo.
- Afectación palmar discreta y confinada al área central.
- Muchas pacientes son obesas.
- Histología:
  - Hiperqueratosis ortoqueratósica compacta.
  - Hipergranulosis.
  - Acantosis irregular.
  - Espongiosis mínima.
  - Exocitosis.
  - Infiltración linfocítica perivascular.

En general, la histopatología no es confirmatoria de diagnóstico, pero si es útil para descartar otros procesos nosológicos diferentes. (28)

Si bien la causa de esta queratosis aún no está bien precisada, exis-

ten varias líneas de investigación, las que no son objeto de estudio de este trabajo. Igualmente mencionaremos algunas como las primeras, ya perimidas, de Lynch et al (30) quienes pensaban que se trataba de una neurodermatitis, aunque no se correspondía con cambios histológicos específicos.

Posteriormente la mayoría de los autores se orientaron hacia una disfunción hormonal (47) mostrando los primeros trabajos, los resultados con aplicación local de esteroides. Luego otra corriente de estudios derivó hacia el análisis del colágeno contenido en la piel, aunque referido sobre todo al rostro de la mujer climatérica. Incluso se efectuaron una serie de comparaciones con la piel del hombre a la misma edad. (15)

Luego en un estudio comparando 52 mujeres post-menopáusicas que habían sido tratadas con estradiol y testosterona, con 66 mujeres post-menopáusicas no tratadas, se mostró que el colágeno de la piel era influenciado por las hormonas sexuales. Allí se sugirió que la disminución del colágeno de la piel se debía a la pérdida o disminución de estrógeno ovárico. Sin embargo, el mismo estudio no alcanzaba para demostrar que la carencia de colágeno en la mujer menopáusica sea capaz de causar la queratodermia climatérica.(41)

Entre los trabajos que abordan específicamente tratamientos (19) de la Queratodermia Climatérica, se mencionan estrógenos locales, solos o asociados a cremas queratolíticas o con ácido retinoico. (17)

Si comparamos este último trabajo, donde utilizan ácidos retinoicos a bajas dosis, con el nuestro, veremos que los resultados de nuestro estudio son superiores, referidos al grupo tres (THS más tratamiento local); además los autores del mencionado trabajo, refieren mejorías discretas en las pacientes bajo tratamiento con ácido retinoico, que resultaban dosis-dependientes, es decir, al poco tiempo de suspender el tratamiento (dos a cuatro semanas), las características plantares volvían a la condición inicial, o sea, pre-tratamiento.

Si continuamos comparando nuestro trabajo con algunos cercanos veremos que nuestro trabajo es aún más satisfactorio, en cuanto a resultados, cuando lo cotejamos con los de Brenner et al. (7), quienes usan queratolíticos considerando la respuesta como “no efectiva”.

En otros casos, nos resulta difícil comparar nuestro estudio, con otros trabajos (25), por tratarse de un caso que fue tratado con corticoides locales o con estrógeno local (6). Siendo el número de casos estadísticamente insignificante.

A este respecto, resultan interesantes las investigaciones de Schmuth (42) presentadas en el Congreso Mundial de Dermatología, llevado a cabo en Buenos Aires, en octubre de 2007, donde pone en evidencia que durante el desarrollo de la epidermis, los glucocorticoides, estrógenos y la hormona tiroidea, aceleran la formación del estrato córneo, mientras que los andrógenos demoran la formación de la barrera cutánea. ¿Al disminuir los primeros con la edad, aumentaría la posibilidad de queratodermia climatérica?

Este autor menciona que en los últimos años se han descubierto secuencias de superfamilias de receptores relacionados entre sí, muchos de los cuales también han sido implicados en la homeostasis cutánea. Un subgrupo de estos receptores actúan en relación con el receptor x retinoico (RXR) por heterodimerización y ha sido identificado, lo cual prevee un futuro uso en la terapia dermatológica de procesos donde falle la función barrera.

Volviendo a nuestro trabajo, todas las comparaciones que podamos efectuar, resultan parciales, al enfrentarlas con nuestro estudio, debido a que no son exactamente similares, sino que contienen aspectos de nuestro trabajo, o fueron reportes de un caso en particular.

En nuestro trabajo, el promedio de edad de las pacientes es 57. En España el promedio de edad de aparición de los primeros signos y síntomas del climaterio ocurre a los 48,6 (11). En Argentina dicha edad alcanza los 51 años (32). Por lo cual podemos ver que pueda haber una diferencia de casi 10 años en la aparición de los primeros signos y síntomas de la queratodermia climatérica, según se trate de España o Argentina (Córdoba).

Por otra parte, aún sigue siendo objeto de debate si la terapia hormonal sustitutiva puede producir una mejoría en la tasa de colágeno en toda la superficie cutánea de la mujer climatérica. Hay publicaciones que detallan trabajos que se llevaron a cabo mientras realizamos nuestro estudio (16) que mencionan probables riesgos de la terapia hormonal de reemplazo, haciendo especial men-

ción a enfermedad cardiovascular, osteoporosis, función cognitiva, demencias, cáncer de mama y cáncer de endometrio. Este último estudio concluye que el papel del profesional es discutir con la enferma todos estos aspectos y tener en cuenta la preferencia de la paciente y sus preocupaciones.

Incluso hemos detectado trabajos de investigación donde se considera que un régimen pobre en grasas permitiría reducir la incidencia de queratosis (4).

Hay otros estudios (46 - 35) que mencionan probables riesgos asociados con melanosis, aumento del tamaño de nevus y aparición de telangiectasias. Muchos de estos trabajos se están efectuando aún con mayor número de pacientes.

En general, los estudios referidos a la THS, se efectuaron con un número limitado de casos a excepción del trabajo de Duna (18) que es el de mayor casuística (3.875 mujeres post-menopáusicas), razón por la cual se lo toma como referencia en cuanto a THS, por ser el único con tal número de pacientes.

Existen aún otras situaciones que intervienen haciendo aún más intrincada esta afección, como por ejemplo la aparición de lesiones en plantas unilaterales (17) o en palmas (zona central).

Igualmente en la descripción original de Haxthausen, el autor consideraba que existía relación entre esta afección, la hipertensión, la obesidad y la diabetes. Todos los estudios posteriores no pudieron precisar dicha relación, si bien posteriormente ha habido publicaciones que mencionan a la obesidad y la queratodermia climatérica (12).

De esta manera concluimos esta discusión ratificando que si bien no podemos hacer comparaciones exactamente iguales con trabajos como el nuestro por no ser idénticos, de las mismas surge que el tratamiento combinado, entre THS y tratamiento local es muy satisfactorio para el tratamiento de las pacientes afectadas de queratodermia climatérica.

En los países del primer mundo 40 % de ellas tienen entre 50 y 55 años, pero el 50 % de ellas abandonan el tratamiento a los dos años (11). Por

eso para los médicos tratantes es esencial identificar las ventajas y los inconvenientes del THS.

A fin de adaptar sus indicaciones en relación a las mujeres climatéricas.

Recordemos que para el diagnóstico se debe esperar doce meses de amenorrea, generalmente asociada a un síndrome climatérico. Eventualmente se podrá practicar test a los progestágenos.

Las consecuencias a corto plazo del período climatérico corresponde a un nivel bajo de estrógenos con manifestaciones variables de una mujer a otra, en su frecuencia, intensidad, momento de aparición y duración.

Las tufaradas de calor, se constatan en más del 75 % de los casos. Su intensidad va desde el simple rubor de la cara hasta el sofoco del calor vasomotor. Estos calores traducen un desorden a nivel de las aminas cerebrales, desorden específicamente inducido por la carencia estrogénica.

En general duran algunos meses, pero también pueden seguir durante años. Es el síntoma más frecuente de este período. Comienza con una sensación de calor a nivel de la cabeza que se extiende al cuello, hombros y luego al conjunto del cuerpo.

Esta sensación se acompaña frecuentemente de transpiración sobre todo a la noche, o rubor cutáneo. Cada episodio dura de dos a cinco minutos y puede terminar con escalofríos o temblores. Las tufaradas de calor aparecen en tres de cada cuatro mujeres climatéricas. Persisten por más de un año y en la mitad de las mujeres durante cinco a diez años.

Hay otros trastornos, que pueden padecerse. Estos no son siempre ligados a la carencia de estrógenos. Se refieren a trastornos del humor (irritabilidad, estados depresivos, ansiedad, tristeza) que pueden afectar a casi la mitad de las mujeres climatéricas. Aunque es frecuente que las mujeres refieran mejoría en la función cognitiva y en la memoria en asociación con THS, los trabajos han sido contradictorios. El Cache County Study, un estudio de observación sobre prevalencia e incidencia de enfermedad de Alzheimer y otras formas de demencia, sugirió que la THS durante más de 10 años reducía considerablemente

el riesgo de enfermedad de Alzheimer (24).

La mayoría de los estudios al respecto hacen difícil su interpretación y comparación de los resultados. Otros autores (4) dicen que es probable que al aliviarse los síntomas vasomotores, las pacientes noten cambios favorables en la función cognitiva. En conclusión, sólo hay débil evidencia que la THS reduce el riesgo de demencia o preserva la función cognitiva. Se requieren más estudios de buen diseño para establecer el verdadero papel de la THS en este sentido. También pueden asociarse insomnio, pérdida de la memoria, sequedad vaginal, llegando incluso a producir dispareunia, modificaciones de la libido y de la voz.

A mediano plazo las manifestaciones del hipoestrogenismo, predominan en los órganos blanco de los estrógenos: en vulva y vagina se instala una atrofia. El orificio vulvar se reduce, la luz vaginal disminuye y la mucosa se vuelve seca, frágil y con sangrado al contacto.

La flora de protección vaginal disminuye, comportando una sensibilidad aumentada, del epitelio (disminuido) a las infecciones (vaginitis estrógeno-priva).

Los trastornos a nivel del aparato urinario son muy frecuentes aunque benignos. Se han descrito disuria (molestia al orinar) que muchas mujeres confunden con cistitis o con incontinencia urinaria. También puede haber cistitis.

Aunque las vías urinarias no están directamente implicadas en los efectos de los estrógenos, en la vejiga existe una zona llamada "trígono vesical" situada en la cara interna de la vejiga que linda con el útero que tiene un origen embriológico común con la vagina (procede de una invaginación del epitelio de la cloaca de la cual sale la vagina) y que tiene memoria estrogénica.

Esta zona de la vejiga tiene en la mujer joven un movimiento cíclico paralelo a la función del ovario. El urólogo español, profesor Cifuentes descubrió que en el trígono había células que contienen glucógeno que son iguales a las del epitelio que tapiza la vagina.

El glucógeno que almacenan estas células es muy escaso al comienzo del ciclo, aumentan hacia el medio del ciclo y disminuyen al final. Cuando se

atrofia la vagina, lo mismo ocurre en el trigono que se hace irritable y sensible. En este momento, los gérmenes que puede haber en la orina lo atacan con más facilidad originándose cistitis o bien es irritado por la acidez de la orina. Si se administran estrógenos, estas molestias desaparecen.

De igual forma la incontinencia se debe a debilitamiento de las paredes vesicales producido muy probablemente por la falta de estrógenos. La mayor parte de las mujeres aunque no tengan un prolapso declarado, si tienen alguna rotura de origen obstétrico lo que unido a un descenso de los esfínteres y a la irritación a nivel del trigono es lo suficiente para que aquella vejiga se contraiga con facilidad y quiera expulsar la orina. De esta manera, estos cambios vesicales no son de origen urológico y responden a una causa estrogénica.

Existen además otras múltiples modificaciones en diferentes órganos o sistemas que merecerían un estudio puntual y detallado.

Por último hay que mencionar que las mujeres que atraviesan por este período de la vida, en la actualidad cuentan con novedosos medicamentos que ofrecen beneficios para su bienestar físico y emocional. Las nuevas terapias de reemplazo hormonal de baja dosis ayudan no sólo en la reposición de hormonas, sino que además tienen beneficios para la piel, para la prevención de la osteoporosis, para mejorar los síntomas de la artritis reumatoidea, las cataratas y el cáncer de colon (34)

## **CONCLUSIONES**

## CONCLUSIONES

De acuerdo con los objetivos propuestos y con la hipótesis planteada en este trabajo, concluimos que:

1. Las pacientes tratadas con THS, más tratamiento local con Lubriderm (alfa-estradiol + progesterona + Vitamina A), mostraron mejores resultados en lo referente a disminución del eritema y de las fisuras.
2. El grupo de pacientes tratado solo con THS dio escasos resultados al igual que el grupo que recibió solo tratamiento local y el grupo testigo con vaselina sólida.
3. Los resultados observados son estadísticamente significativos.
4. Con este trabajo aportamos una posibilidad más de tratamiento, en esta patología que inicialmente es subdiagnosticada a pesar de su frecuencia.
5. Creemos que es necesaria una intervención conjunta en equipo, entre ginecólogos, dermatólogos y endocrinólogos, para obtener resultados más beneficiosos para las pacientes.

## **BIBLIOGRAFÍA**

---

**BIBLIOGRAFÍA**

1. Abdalla H., Kan K. Ovum donation for premature menopause. *The management of the menopause. Annual Review. Ed. J. Studd* 10: 90 -100, 1998.
2. Ackerman, A. B. Subtle clues to diagnosis by conventional microscopy: marked compact hyperkeratosis as a signs of persistent rubbing. *Am. J. Dermatopathol.* 2: 143 - 152, 1980.
3. Arrighi A. *Biología del envejecimiento de la mujer.* Buenos Aires, Gráfica Ascune Hermanos. 2001.
4. Black H. S., Thornby J. I., Wolf Jr. J. E., Goldberg L. H., Herd J. A., Rosen T. et al. Effect of a low-fat diet on the incidence of keratosis. *N. Eng J. Med.* 330: 1272-5, 1994.
5. Blanchot Luc. *Menopause traitements. Qui peut bénéficier des THS? [Consultado 05-11-07]* Disponible en la URL: <http://www.doctissimo.fr/html/santé/mag>
6. Block C., Shapiro I. Keratoderma climactericum treatment with local application of estrogens. *AM. Pract. Dig. Treat.* 1: 1076 - 1077, 1950.
7. Brenner S., Politi Y. Dermatologic diseases and problems of woman throughout the life cycle. *International Journal of Dermatology*, 34 N° 6: 369 - 379, 1995.
8. Brincat M. P. Hormone replacement therapy and the skin. *Maturitas*, 35: 107 - 117, 2000.
9. Callens A., Vaillant L., Lecomte P., Berson M., Gall Y., Lorette G. Does hormonal skin aging exist? A study of the influence of different hormone therapy regimens on the skin of postmenopausal women using non-invasive measurement techniques. *Dermatology*, 193: 289 - 294, 1996.
10. Camplaud M. F., Olson P. F., Burgeson R. E., Badem H. P. Characterization of the protein structure of sciellin, a unique precursor of the cornified envelope of keratinizing fissures. *J. Invest. Dermatol.* 100: 505, 1998.
11. Casado Jiménez M., Pérez España L. Manifestaciones cutáneas de la menopausia. *Piel.* 17 (4): 165, 912, 2002.
12. Castello-Blanco C. Autoinmunidad y menopausia. Pérez-López, FR. *Climaterio y envejecimiento: Medicina basada en la evidencia (1º edición).* Zaragoza: Seisge. 93-102, 1999.
13. Castello-Branco C., Duran M. y cols. Tratamiento hormonal sustitutivo y cambios en el colágeno dérmico. *Progresos de obstetricia y ginecología* 34: 8, 1991.
14. Castello-Branco C., Figueras F., Martínez de Osaba M. J., Vanrell J. A. Facial wrinkling in postmenopausal women. Effect of smoking status and hormone replacement therapy. *Maturitas*, 29: 75 - 86, 1998.
15. Castello-Branco C., Pos F., Gratacós E., Fortuna A., Vanrell J. A., González Merlo J. Relationship between skin collagen and bone changes during aging. *Maturitas*, 18: 199 - 206, 1994.
16. Deschamps P. Keratodermas 66.94.231.168 [consultado 14-01-2003] Disponible en la URL: [http:// www.informmedicaljournal.org](http://www.informmedicaljournal.org)
17. Deschamps P., Leroy D., Pedailles S., Mandard J. C. Keratoderma climactericum, essais avec etretinate en dix malades. *Dermatologica*, 172 (5): 258 - 262, 1986.
18. Duna L., Damesyn M. et al. ¿Los Estrógenos pueden prevenir el envejecimiento cutáneo? *Arch. Dermatol.* 133: 339 - 342, 1997.
19. Enta T. Dermacase. Keratoderma climactericum. *Can. Fam. Physician.* 42: 629 - 631, 1996.
20. Giannestras N. J. Trastornos del pié. Tratamiento médico y quirúrgico. Salvat editores. Cap. 20, 581 - 597, 1992.
21. Golberg L. C. Keratoderma climactericum (Hathausen's disease) *Archs. Derm.* 40: 67-69, 1939
22. Guerra Tapia A. Menopausia y piel. *Actas Dermofisiol.* 91 (10): 431 - 437, 2001.
23. Haxthausen, H. Keratoderma climactericum. *Br. J. Derm.* 46: 161-167, 1934.
24. Humphries K. H., Gill S. Risk and benefits of hormone replacement therapy: the evidence speaks. *Clin. Med Am. Journal* 168 (8): 1001-1010, 2003.
25. Kingsley H. J. A case of keratoderma climactericum of Hathausen. *Cent. Afr. J. Med.* 40: 338, 1963.
26. Laurent, R., Prost O., Nicollier M., et al. Composite keratohyaline granules in palmoplantar keratoderma: An ultrastructural study. *Arch. Dermatol. Res.* 277: 384 - 394, 1985.
27. Lauritzen C. La edad crítica de la mujer [consultado 28-12-2006] Disponible en la URL [http://www.iqb.es/menopausia/cap3\\_3.htm](http://www.iqb.es/menopausia/cap3_3.htm)

28. Lever W.F., Schaumburg - Lever G. *Histopathology of the skin*. Philadelphia. J P Lippincott, 1990
29. Lobo R. *Treatment of the menopausal woman. Vulvovaginal complaints*. (Bachmann G. et al) 2º edición. 195 - 201, 1999.
30. Lynch F. W. *Keratoderma climactericum (Haxthausen)*. *Archs. Derm.* 48: 270 - 281, 1943.
31. Maestrini E., Monaco A. P., Mc Grath J. A., Inhida - Yamamoto A., Camisa C., Hovnanian A. et al. *A molecular defect in loricrin, the major componet of the cornified cell envelope, underlies Vohwinkel's syndrome*. *Nat. Genet.* 13: 70 - 77, 1996.
32. Organon NV. *Climaterio y Menopausia. Menopausia Climaterio Argentina* [consultado 30-11-2006] Disponible en la URL: <http://www.climaterio.info/html/medicos/argentina/index>
33. Papp Desiderio, Agüero Abel. *Breve Historia de la Medicina*. Pág. 62, 1994. Editorial Claridad.
34. Parra Manuel A. *Ginecología. Climaterio y Menopausia* [Consultado 01-12-06] Disponible en la URL: [http://www.saludactual.cl/ginecologia/climaterio\\_menopausia.php](http://www.saludactual.cl/ginecologia/climaterio_menopausia.php)
35. Pascale C. *Keratosis Palmaris et Plantaris*. 66.94.231.168 [consultado 01-11-2004] Disponible en la URL: <http://www.emedicine.com/derm/topic589.htm>
36. Pierard G. E., Letwe C., Dowlati A., Pierard-Franchimont C. *Effect of hormone replacement therapy for menopause on the mechanical properties of skin*. *J. Am. Geriatr. Soc.* 43: 662 - 665, 1995.
37. Quiroga, M. *La primera tesis sobre el órgano cutáneo en Argentina (1835)*. *Temas de Dermatología. Magnin P.H. y col. Vol. V, 1 - 7, 1977.*
38. Raine-Fenning N. J., Brincat M. P., Muscat-Baron Y. *Skin aging and menopause: implications for treatment*. *Am. J. Clin. Dermatol.* 4: 371 - 378, 2003.
39. Reis A., Hennies A. C., Langbein L., Digweed M., Mischke D., Drechsler M. et al. *Keratin 9 gene mutation in epidermolytic palmoplantar keratoderma (EPPK)*. *Nat. Genet.* 6: 174 - 179, 1994.
40. Sator P.G., Schmidt J. B., Sator M. O. et al. *The influence of hormone replacement therapy on skin*. *Maturitas*, 39: 43 - 55, 2001.
41. Sauerbronn A. V. D., Fonseca A. M., Bagnoli V. R., Saldiva P. H., Pinotti J. A. *The effects of systemic hormonal replacement therapy on the skin of postmenopausal women*. *Int. J. Gynecol. Obstet.* 68: 35 - 41, 2000.
42. Schmuth M. *New insights of nuclear hormone receptors and the barrier. Worshop "skin barrier: mechanism and repairs". 21 th. World congress of dermatology. Buenos Aires. Octubre 2007.*
43. Shuster S., Black M. M., Mc Vitie E. *The influence of age and sex on skin thickness, skin collagen and density*. *Br. J. Derm.* 93: 639 - 643, 1975.
44. Sung W. C., Kee-Young R., Kee W. C. *Hormone replacement therapy in women with pre-existing hyperpigmented lesions*. *Maturitas*, 25: 209 - 215, 1996.
45. Vazquez F., Palacios S., Aleman N., Guerrero F. *Changes of the basement membrana and type IV collagen in human skin during aging*. *Maturitas*, 25: 209 - 215, 1996.
46. Young E. M. Jr. *New corner VD. In: Geriatric Dermatology Clinical Diagnosis and Practical Therapy. Altered barrier function of skin* 17 - 21, 1989.
47. Zultak M., Bedeaux C., Blanc D., Laurent R., Agache P. *Keratoderma climactericum treatment with topical estrogen*. *Dermatologica*, 176: 151 - 152, 1998.

---

## **ABREVIATURAS**

ECC: Envoltura Celular Córnea.

ECM: Matriz Extra Celular.

GAG: Glucosaminoglicanos.

HSPG: Heparano / Heparansulfato.

PG: Proteoglicanos.

RXR: Receptor X Retinoico.

THS: Tratamiento Hormonal Sustitutivo.

## **ANEXO**