

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 713 523**

51 Int. Cl.:

A61K 31/565 (2006.01)

A61K 31/568 (2006.01)

A61K 31/5685 (2006.01)

A61K 31/57 (2006.01)

A61K 45/06 (2006.01)

A61P 5/24 (2006.01)

A61K 31/19 (2006.01)

A61K 31/375 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.07.2012** **E 12176851 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **28.11.2018** **EP 2687215**

54 Título: **Composición farmacéutica de mesterolona para deficiencias de dihidrotestosterona en la mujer**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
22.05.2019

73 Titular/es:

DEBLED, GEORGES (100.0%)
Calle Joaquín Rodrigo, 1
11540 Sanlúcar de Barrameda, Cadiz, ES

72 Inventor/es:

DEBLED, GEORGES

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 713 523 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Composición farmacéutica de mesterolona para deficiencias de dihidrotestosterona en la mujer

La invención cubre ciertas indicaciones para la mesterolona en la mujer, en particular, para el tratamiento y el tratamiento de prevención de los trastornos asociados a la deficiencia de dihidrotestosterona en la mujer. Más particularmente, la presente invención se refiere al uso de mesterolona en el tratamiento y el tratamiento de prevención de fibrosis o esclerosis del cuello de la vejiga, problemas urinarios tales como cistitis crónica, incontinencia y urgencias en la mujer. En otro de sus aspectos, la presente invención se refiere al uso de mesterolona para su uso en el tratamiento y el tratamiento de prevención de la dispareunia en la mujer. De acuerdo con la presente invención, la mesterolona se administra por vía oral en cantidades entre 5 y 25 mg al día.

Hoy en día la mesterolona no se prescribe para la mujer y su prescripción es incluso exclusiva para los pacientes masculinos. La mesterolona se vende por ejemplo bajo el nombre comercial Proviron. La administración de mesterolona está prohibida para la mujer por los fabricantes debido a los riesgos de virilización en contraposición a lo que la invención muestra cuando se prescribe en cantidad fisiológica. Las deficiencias de andrógenos (testosterona y dihidrotestosterona) en la mujer conducen a enfermedades de envejecimiento.

ANDRÓGENOS EN LA MUJER.

El término técnico "andrógeno" incluye andrógenos verdaderos tales como testosterona y dihidrotestosterona (DHT) activos en sus receptores, pero también precursores de andrógenos tales como dehidroepiandrosterona (DHEA), sulfato de dehidroepiandrosterona (SDHEA) y A4-androstenediona, como metabolitos de andrógenos entre los cuales androstanediol, androsterona y sus derivados glucurónidos (que son los principales representativos de metabolitos).

ORÍGENES DE LA PRODUCCIÓN DE ANDRÓGENOS EN LA MUJER

Los andrógenos se producen diariamente: En los ovarios, En las glándulas adrenales, En los tejidos periféricos y constituyen la producción total de andrógenos. Con el envejecimiento la producción diaria de andrógenos varía en esas tres rutas. Cuando la producción de andrógenos de los ovarios disminuye por una u otra razón (envejecimiento, ooforectomía, menopausia) el conjunto total de andrógenos disminuye. Cuando la producción diaria total es suficiente no hay síntomas de las deficiencias de andrógenos. Esto explica por qué las mujeres no sufren deficiencias de andrógenos a la misma edad.

PRODUCCIÓN DIARIA DE ANDRÓGENOS Durante el ciclo menstrual normal

Tabla 1

Producciones de testosterona y estradiol en µg/día durante el ciclo menstrual normal		
	Estradiol	Testosterona
Fase proliferativa	40	200
Fase secretora	200	200

De acuerdo con E-E Baulieu y Paul A. Kelly. Hormones p. 425, Hermann publishers, 1990 (1). Antes de la menopausia la mujer normal produce cada día 5 veces más testosterona que estradiol en la fase proliferativa y la misma cantidad en la fase secretora (1).

Tabla 2

Producciones precursoras de andrógenos en µg/día durante el ciclo menstrual normal			
	DHEA	DHEAS	Androstenediona
Fase proliferativa	5000	15000	4000
Fase secretora	5000	15000	4000

De acuerdo con E-E Baulieu y Paul A. Kelly. Hormones p. 425, Hermann publishers, 1990 (1).

TESTOSTERONA, DIHIDROTESTOSTERONA Y MESTEROLONA EN LA MUJER

En la mujer la dihidrotestosterona plasmática representa casi el 50 % de los niveles de testosterona.

Tabla 3

Mujer antes de la menopausia: concentraciones hormonales plasmáticas en ng/ml	
Testosterona	0,57 ± 0,19 ng/ml

Dihidrotestosterona (DHT)	0,27 ± 0,06 ng/ml
---------------------------	-------------------

De acuerdo con E-E Baulieu y Paul A. Kelly. Hormones p. 432. Hermann publishers, 1990 (1). Dependiendo de su estructura molecular la Mesterolona (véase el apéndice fórmula química 1) tiene propiedades similares a aquellas de la testosterona (véase el apéndice fórmula química 2). Dependiendo de su estructura molecular la Mesterolona tiene propiedades similares a las de la dihidrotestosterona (véase el apéndice fórmula química 3).

DEFICIENCIAS DE LOS ANDRÓGENOS ANTES DE LA MENOPAUSIA

- **La secreción de testosterona disminuye regularmente a partir de los 20 años en la mujer:** La concentración de testosterona esperada en la sangre de una mujer de 40 sería aproximadamente la mitad de la de una mujer de 21 (2).

• PROBLEMAS ANTICONCEPTIVOS ORALES

Las mujeres que usan OC (OC = anticonceptivo oral, por sus siglas en inglés) tuvieron niveles significativamente menores de andrógenos en suero en comparación con mujeres con ciclo menstrual normal y los niveles de testosterona libre mostraron una relación inversa a la proliferación epitelial de mama (3,1).

El uso de OC, sin embargo, se ha asociado a las quejas de salud sexual de las mujeres y a la insuficiencia de andrógenos. El uso del OC se asocia a una disminución de la síntesis ovárica de los andrógenos y un aumento en la producción de la globulina fijadora de hormonas sexuales (SHBG) incluso meses después de la interrupción de OC. Los problemas pueden persistir después de la interrupción del OC (4).

Tabla 4

Consecuencias de los problemas anticonceptivos orales con disminución de la síntesis ovárica androgénica	
Trombosis de las venas profundas (3)	Hipertensión (14/9) después de 5 años de uso continuo (5 % de los casos) (3)
Embolia pulmonar (riesgos x 2 a 12). (3)	Alteraciones de las lipoproteínas plasmáticas. (3)
Tromboembolia cerebral (riesgos x 3 a 9) (3)	Resistencia a la insulina. (3)
Hemorragia cerebral (riesgos x 2) (3)	
Riesgo de cáncer de mama	(3,1) (3,2) (3,3)
Quejas de salud sexual	(4)

• OOFORECTOMÍA BILATERAL

• PREMENOPAUSIA

En esta afección el equilibrio entre el estradiol y la progesterona podría deteriorarse dando lugar a fibromioma del útero, a manchado y a sangrado. La deficiencia de andrógenos también se considerará en esos casos.

La terapia con mesterolona beneficiará a todos esos casos con problemas persistentes debido a la testosterona disminuida y las secreciones de dihidrotestosterona.

DEFICIENCIAS DE ANDRÓGENOS DESPUÉS DE LA MENOPAUSIA

• LA MENOPAUSIA

La palabra "menopausia" se remonta a 1823. De acuerdo con el diccionario este término significa el final de la función ovárica caracterizado por la detención de la ovulación y de las hemorragias menstruales (que son cambios fisiológicos). Un segundo significado significa el tiempo cuando la menopausia se produce (o más habitualmente "el climaterio femenino"). Estas definiciones vagas no hacen posible identificar una enfermedad y en consecuencia su tratamiento. Es imposible entender las enfermedades del envejecimiento si el fenómeno de la menopausia no se entiende primero. La menopausia es un estado de envejecimiento. La menopausia presenta signos obvios: la detención de la ovulación y el cese de la menstruación: esas afecciones son fisiológicas y no son una enfermedad. La administración aleatoria de estrógenos asociados o no a progesterona o progestágenos, HRT (terapia de reemplazo hormonal, por sus siglas en inglés) están dedicados al fracaso e incluso tienen efectos nocivos.

FRACASO DE "TRATAMIENTOS HORMONALES" (HRT = terapia de reemplazo hormonal) EN LAS MUJERES CON MENOPAUSIA

La "WOMENS' HEALTH INITIATIVE" es un proyecto de 15 años que implica a más de 161.000 mujeres de 50-79 años de edad, y es uno de los programas de investigación más definitivos, de largo alcance, sobre la salud de la mujer

jamás emprendidos en los Estados Unidos (<http://www.whi.org/>). Los resultados del primer estudio de HRT sobre "Risks and Benefits of Estrogen Plus Progestin in Healthy Postmenopausal Women" fueron publicados en 2002 (JAMA. 2002; 288:321-333) (5).

- 5 Las conclusiones sobre esta prueba clínica aleatorizada a gran escala que se refiere a 16.608 mujeres ancianas de 50 a 79 años tratadas con Progestina (2,5 mg de acetato de medroxiprogesterona) y estrógenos (0,625 mg de estrógenos combinados "equinos") fueron: (tabla 5). El estudio iba a proceder hasta 2005. Se detuvo después de un promedio de 5,2 años de seguimiento el 9 de julio de 2002. Se decidió continuar el tratamiento que contenía estrógenos solos entre las mujeres con histerectomía previa http://www.whi.org/findings/ht/ealone_stroke.php.

10

Tabla 5

MUJERES QUE TOMAN ESTRÓGENO MÁS PROGESTINA CON RESPECTO A PLACEBO JAMA. 2002; 288:321-333 (5)
Las tasas de derrame cerebral aumentaron un 41 %
Los eventos de CHD (cardiopatía coronaria, por sus siglas en inglés) aumentaron un 29 %
Tromboembolismo venoso (TEV) 2 veces mayor
La enfermedad cardiovascular total aumentó en un 22 %
El cáncer de mama aumentó en un 26 %

MUJERES CON HISTERECTOMÍA PREVIA de 50-79 años

- 15 El ensayo de la iniciativa de salud de la mujer (WHI) de estrógeno solo (*E-Alone*) se diseñó para evaluar los beneficios para la salud y los riesgos del uso de estrógeno en mujeres posmenopáusicas saludables. En el ensayo WHI E-Alone, 10.739 mujeres con histerectomía previa, de 50-79 años, se asignaron a tomar estrógenos solos (estrógenos conjugados [Premarin®]) o píldoras de estudio inactivas (placebo). Los institutos nacionales de salud detuvieron el ensayo E-Alone antes de lo previsto en febrero de 2004 principalmente debido a un *riesgo aumentado de accidente cerebrovascular para mujeres tomando píldoras de estudio con estrógeno solo.
- 20

La industria farmacéutica

- 25 • Incluso después de que la iniciativa de salud de la mujer (WHI) descubrió que los riesgos de la terapia hormonal menopáusica (terapia hormonal) compensaban el beneficio para las mujeres asintomáticas, aproximadamente la mitad de los ginecólogos en los Estados Unidos seguían creyendo que las hormonas beneficiaban la salud de las mujeres. La industria farmacéutica ha apoyado la publicación de artículos en revistas médicas con fines de marketing (6).
- 30 • En junio de 2011, el Tribunal Supremo de los EE. UU. se negó a escuchar a la apelación de Pfizer Inc. de una concesión de 58 millones de dólares en un caso contra los medicamentos para la menopausia Premarin (estrógenos) y Prempro (estrógenos más acetato de medroxiprogesterona).

A tres mujeres de Nevada que contrajeron cáncer de mama después de tomar los fármacos de la menopausia de la compañía se les concedió la cantidad en un caso de 2007.

35

- El rechazo deja la cantidad como la más grande para confirmarse en la apelación en miles de reemplazo hormonal. Más de 6 millones de mujeres tomaron Prempro y otros fármacos para la menopausia antes de que un estudio de 2002 señalase sus vínculos con el cáncer. En un punto Pfizer y sus unidades se enfrentaron a más de 10.000 demandas, según abogados de antiguos usuarios.

40

• LA ENFERMEDAD DE LA MENOPAUSIA

LA DEFINICIÓN DE LA ENFERMEDAD DE LA MENOPAUSIA DE GEORGES DEBLED:

- 45 Para entender esta enfermedad del envejecimiento es aconsejable establecer una definición precisa de la misma. Georges Debled MD. PhD. propone la siguiente definición:
La enfermedad de la menopausia es el conjunto de las modificaciones fisiopatológicas y psicopatológicas causadas por la detención de la producción de andrógenos ováricos.

50 CAUSA

- Los ovarios secretan estradiol, progesterona y testosterona. El cese del estradiol y de la progesterona se relaciona con la detención de la ovulación y de las hemorragias menstruales que son cambios fisiológicos. La drástica reducción de la secreción de los andrógenos por los ovarios (a una edad en la que la producción de andrógenos por las glándulas suprarrenales ya está disminuida) generalmente no se tiene en cuenta y provoca la enfermedad de la menopausia.
- 55

Tasas en sangre de hormonas ováricas en mujeres antes de la menopausia.

Estradiol: su tasa en sangre varía de 0,06 nanogramos por mililitro en la parte proliferativa del ciclo menstrual hasta 0,2 nanogramos por mililitro en la parte secretora del ciclo menstrual. Testosterona: su tasa es en promedio de 0,57 + 0,19 nanogramos por mililitro a lo largo de todo el ciclo ovárico y los niveles de dihidrotestosterona son comúnmente la mitad de las tasas de testosterona en mujeres sanas (1-p. 432). Progesterona: su tasa en sangre varía de 0,3 a 1,5 nanogramos por mililitro (en la parte proliferativa del ciclo menstrual hasta 3 a 20 nanogramos por mililitro en la parte del secretora del ciclo menstrual).

Tabla 6

Mujer antes de la menopausia: concentración hormonal plasmática en ng/ml				
	Estradiol	Progesterona	Testosterona	DHT
Fase proliferativa	0,06	0,3-1,5	0,57 ± 0,19	0,27 ± 0,06
24 horas antes de la ovulación	0,6			
Fase secretora	0,2	3-20	0,57 ± 0,19	0,25 ± 0,06

De acuerdo con E-E Baulieu y Paul A. Kelly. Hormones p. 425, 432. Hermann publishers, 1990 (1).

EN LA MUJER LA CONCENTRACIÓN DE TESTOSTERONA EN PLASMA SIEMPRE ES MAYOR QUE LA CONCENTRACION DEL ESTRADIOL (1)

La concentración plasmática de testosterona es + o - 10 veces el nivel de estradiol durante la fase proliferativa y + o - 3 veces el nivel del estradiol durante la fase secretora. Los niveles en suero de testosterona aumentan durante la ovulación (Direct RIA) en el ciclo menstrual normal. Massafra C. et al. 1999 (7).

Producción diaria de hormonas ováricas

Estradiol: su producción diaria varía de 40 microgramos al día en la parte proliferativa del ciclo menstrual a alrededor de 200 microgramos al día en la parte secretora del ciclo menstrual. Testosterona: su producción diaria es de 200 microgramos durante todo el ciclo ovárico. La progesterona: su producción diaria es de 4.200 microgramos durante la fase proliferativa del ciclo ovárico y de 42.000 microgramos en la parte secretora del ciclo menstrual.

Tabla 7

Mujer antes de la menopausia: producción diaria normal (µg/j)			
	Estradiol	Progesterona	Testosterona
Fase proliferativa	40	4200	200
24 horas antes de la ovulación			
Fase secretora	200	42000	200

De acuerdo con E-E Baulieu y Paul A. Kelly. Hormones, p. 425. Hermann publishers, 1990 (1).

Las secreciones de estas tres hormonas se detienen en los ovarios en el momento de la menopausia. El ciclo secretor y proliferativo controlado por estradiol y progesterona destinados a fertilizar óvulos ya no existe después de la "suspensión de la menstrea". Uno puede preguntarse lógicamente ¿qué razón justificaría un reemplazo sistemático de estas hormonas excepto el hecho de querer prolongar en el tiempo un ciclo ovárico inútil en ausencia de ovulación? La producción total de testosterona durante un ciclo menstrual es más importante en cantidad en comparación con la producción de estradiol. En consecuencia uno está en el derecho de preguntar ¿por qué se propuso la substitución del estradiol en el pasado descuidando la producción de testosterona? La caída aguda de la secreción esencial de testosterona en el momento y después de la detención de la menstrea es responsable de la mayor parte de los trastornos causados por la enfermedad de la menopausia.

CONSECUENCIAS Y SÍNTOMAS

La reducción en la producción de andrógenos provoca en la mujer en diferente grado:
síntomas funcionales: sofocos, irritabilidad, distensión intestinal, piernas hinchadas.
consecuencias locales:

esclerosis del cuello de la vejiga (cistitis crónica, incontinencia, urgencias), esclerosis de la vulva (copulación dolorosa o difícil).

consecuencias generales:
trastornos de los lípidos

trastornos vasculares
debilidad
hipercoagulación
trombosis venosa
problemas reumáticos
crisis nerviosa
involución cerebral
enfermedad de Alzheimer

Estas consecuencias se asignan injustamente a la falta de estradiol y progesterona (un concepto contaminado), mientras que en realidad son las consecuencias de la falta de hormonas masculinas (testosterona para las consecuencias generales y dihidrotestosterona para la involución genital local).

Las tentativas anteriores (véase por ejemplo el documento WO-A1-03/039553) para tratar ciertas de estas consecuencias implican las formas de dosificación farmacéuticas complejas para la administración intravaginal que contiene al menos dos agentes terapéuticos seleccionados de

- (a) estrógenos esteroideos y no esteroideos (se citan aproximadamente 20 estrógenos),
- (b) un andrógeno (la mesterolona es uno de los 15 andrógenos citados) y
- (c) un antimuscarínico.

En CAVADAS LF et al. "management of menopause in primary health care", Acta medica portuguesa 2010, Centro Editor Livreiro da Ordem dos Medicos PRT, Vol. 23, n.º 2, marzo de 2010, páginas 227-236 (XP00916886-ISSN: 0870-399X), se describen diversos tratamientos de síntomas asociados a la menopausia. En particular, cabe señalar que este artículo indica que la falta de estrógeno es la causa de todos estos síntomas (y no la falta de dihidrotestosterona) y que estos síntomas deben tratarse administrando los estrógenos que faltan.

TRAISH AM et al., "Testosterone therapy in women with gynecological and sexual disorders: a triumph of clinical endocrinology from 1938 to 2008", Journal of sexual medicine, Blackwell Publishing Ltd., Oxford Publishing Ltd., Vol. 6, no. 2, 1 de enero 2009, páginas 334-351, ISSN 1743-6095, describe el uso de la testosterona o metiltestosterona en pacientes con trastornos ginecológicos, en particular, para el tratamiento de los síntomas asociados a la menopausia.

Los síntomas generales son los mismos en el hombre que padece la enfermedad andropausia descrita por primera vez por Georges Debled en 1988. Véase: http://www.hmseurope.com/andropause_book_presentation.htm y http://www.hmseurope.com/andropause_disease.htm.

Los genitales masculinos de la mujer son:

- 1. El clítoris y su prepucio
- 2. Los labios mayores
- 3. El cuello de la vejiga (= parte interna de la uretra = homología con la musculatura de la próstata en el hombre)

Los síntomas locales resultantes de las involuciones masculinas de los genitales son:

cistitis crónica, incontinencia, urgencias (esclerosis del cuello de la vejiga).
copulación dolorosa o difícil (esclerosis de la vulva) y son consecuencias de la falta de producción de dihidrotestosterona (la falta de testosterona conduce a una producción disminuida de dihidrotestosterona).

El tratamiento equilibrado con las hormonas masculinas (mesterolona) se indica en enfermedad de la menopausia como en enfermedad de la andropausia. Este hecho se ignora de modo que la administración de estradiol (o estrógenos) asociado o no a progesterona o progestágenos no constituye el tratamiento para la enfermedad de la menopausia para la que el presente inventor dio la definición (deficiencias de los andrógenos). Uno puede incluso preguntarse si los tratamientos "tradicionales" de la terapia de reemplazo hormonal (HRT) no empeoran el estado de buena salud. Véase: <http://www.whi.org>

TRATAMIENTO DE LAS DEFICIENCIAS DE ANDRÓGENOS Y DE LA ENFERMEDAD DE LA MENOPAUSIA (definición del Dr. Georges Debled) CON MESTEROLONA

La administración oral de mesterolona en cantidades entre 5 miligramos y 25 miligramos al día constituye el tratamiento específico. Si no hay ningún síntoma, no hay ninguna enfermedad. Si no hay ninguna enfermedad, no es necesario un tratamiento curativo. Hoy en día la mesterolona no se prescribe para la mujer y su prescripción es incluso exclusiva para los pacientes masculinos. La North American Menopause Society (NAMS) define los andrógenos como: "un grupo de hormonas que promueve el desarrollo y mantenimiento de características sexuales y estructuras secundarias masculinas. Se producen en pequeñas cantidades en las mujeres y son importantes en la síntesis de estrógeno. También juegan un papel en la función sexual, la masa muscular y la fuerza, densidad ósea, distribución de tejido

graso, energía y bienestar psicológico. Con las mujeres, los principales andrógenos se producen en los ovarios y las glándulas suprarrenales e incluyen la testosterona, la androstenediona, y la dehidroepiandrosterona (DHEA). También disponible con prescripción o con terapias sin prescripción médica, pero no aprobadas por el gobierno para su uso en mujeres".

La administración de mesterolona está prohibida para la mujer por los fabricantes debido a los riesgos de virilización en contradicción a lo que la invención muestra con dosis fisiológicas. La patente cubre todas las indicaciones para los andrógenos con las mujeres.

Está aquí la cuestión de industrializar mesterolona en otro fin que para el que se pretendía mediante la fabricación de comprimidos de 5 y 10 miligramos ranurados en dos partes lo que hace posible cubrir una amplia gama de cantidades terapéuticas.

La Mesterolona es una hormona prescrita para el hombre para compensar la falta de producción de andrógenos. Utilizado para el hombre desde 1967 es de ahora en adelante en el dominio público. Su técnica de fabricación es conocida. Hasta la fecha no se describió ninguna nocividad.

Antes de la menopausia la mujer secreta cada día del ciclo 0,2 miligramos de testosterona = 200 microgramos o 200.000 nanogramos o 200.000.000 picogramos. La Mesterolona hace posible reemplazar los andrógenos cuya producción se reduce fuertemente en la mujer con enfermedad menopausia.

La invención se refiere a todas las terapéuticas que contienen mesterolona para la mujer; que la mesterolona se utiliza solo o en asociación con todas las composiciones farmacéuticas utilizando estrógenos solos o en asociación con progesterona o progestágenos.

La prescripción de mesterolona es la manera correcta de tratar los problemas de premenopausia además de las composiciones que usan estrógenos solos o en compañía con progesterona o progestágenos. La mesterolona equilibra las propiedades de los estrógenos (prescritos con o sin progestágenos) del deterioro y el exceso de acciones o sus dianas hormonales.

La prescripción magistral es no está prohibida. Sin embargo, el interés de la industrialización por las mujeres es evidente. Fabricar también parches dérmicos y píldoras con efectos de larga duración.

¿POR QUÉ ES LA MESTEROLONA EL TRATAMIENTO PARA LAS DEFICIENCIAS DE ANDRÓGENOS EN LA MUJER?

La mesterolona no puede aromatizarse en estradiol (por el contrario a la testosterona). Su radical metilo insertado en el carbono 1 de la testosterona confiere esta propiedad. A dosis fisiológicas la Mesterolona no influye en la secreción de la glándula pituitaria de tal manera que la secreción de LH no se modifica (por el contrario a la testosterona). La Mesterolona prescrita en pequeñas cantidades añade sus efectos a los de la testosterona secretada por el organismo. Con las cantidades farmacológicas fisiológicas prescritas el dopaje es imposible y la sobredosis también. La Mesterolona se prescribe por vía oral en cantidades que varían entre 5 miligramos y diez miligramos al día aproximadamente. Puede considerarse una cantidad de sustitución de 25 miligramos al día. La secreción de LH por la glándula pituitaria no se inhibe (por el contrario a la testosterona).

La estructura molecular de la mesterolona tiene características de la dihidrotestosterona (DHT) que es directamente eficaz en los órganos sexuales masculinos de las mujeres (clitoris, labios mayores y cuello de la vejiga) y en el tejido cerebral (prevención de la enfermedad de Alzheimer) (15). La Mesterolona puede prescribirse sola.

Para restaurar el equilibrio con los andrógenos Mesterolona puede asociarse a ciertas composiciones que contienen estradiol y de progesterona (o progestágenos) en los casos o en estos tratamientos se justificarían ellos mismos. Cualquier mujer secreta cada día 0,2 miligramos de hormonas masculinas. Este equilibrio es esencial para el buen rendimiento de las dianas hormonales. Lo más probable es que esta falta de equilibrio por defecto de los andrógenos que explica los desastres revelados por la "iniciativa de salud de las mujeres" (WHI), además de diagnósticos y tratamientos inadecuados con estradiol y progestágenos. <http://www.whi.org>

RIESGOS INEXISTENTES DE VIRILISMO CON TRATAMIENTO DE MESTEROLONA

El tratamiento de la deficiencia de andrógenos simplemente consiste en reemplazar las secreciones que faltan de testosterona (y dihidrotestosterona) gracias a las propiedades de la mesterolona. En este caso, la mujer recupera simplemente su estado fisiológico anterior y previene las consecuencias desastrosas descritas arriba. La mesterolona usada en pequeñas cantidades permite que. El virilismo secundario a una administración excesiva de mesterolona es la consecuencia de un dopaje que debe ser evitado en todos los casos. El virilismo no existe a dosis fisiológicas

ANTECEDENTES DEL DIAGNÓSTICO DEL DÉFICIT BIOLÓGICO científico DE ANDRÓGENOS

Acerca de la determinación de la testosterona y dihidrotestosterona en suero:

La CG-EM (cromatografía de gases-espectrometría de masas) es el método más preciso (Taieb et al., 2003) (8).

Los estudios de RIA directa son significativos (ACS 180 de Bayer Diagnostics) (Davison SL et al., 2005) (9). Los glucurónidos de andrógeno, en lugar de la testosterona, son marcadores interesantes de la actividad androgénica en mujeres (Labrie F. et al. 2006) (10).

En el estudio de Georges Debled el diagnóstico biológico científico de las deficiencias de andrógenos se hace en el conjunto total de andrógenos (RIA) en hombres desde hace 37 años y en mujeres desde hace 10 años concluyendo que el nivel de la producción diaria de andrógenos es un diagnóstico clave (véase debajo). Este método llevó a Georges Debled MD. PhD. al concepto de enfermedad andropausia (que es diferente del hipogonadismo) cuyo tratamiento se hace con mesterolona (Véase: www.hmseu-rope.com/andropause_disease.htm).

Los 10 años de estudio sobre las deficiencias androgénicas en mujeres se fundamentan en los análisis de RIA realizados por un laboratorio de referencia (Liège University, CHU, Liège, Bélgica). El estudio del conjunto de los andrógenos según Georges Debled refleja la producción diaria de andrógenos:

Tabla 8

Andrógenos en suero (RIA)	
Testosterona total	DHEA
Dihidrotestosterona	Sulfato de DHEA
Glucurónido de Androstanediol (Glucurónido de Androsterona)	Δ 4-Androstenediona
Metabolitos en la orina durante 24 horas	
17 cetosteroides totales	
Cromatografía completa de 17 cetosteroides	
Glucurónido de Androstanediol	
FSH, LH y estradiol en suero	

DÉFICIT DE ANDRÓGENOS Y DIAGNÓSTICO CLÍNICO

La reducción en la producción de andrógenos provoca en la mujer en diferente grado:

síntomas funcionales: sofocos, irritabilidad, distensión intestinal, piernas hinchadas
consecuencias locales:

esclerosis del cuello de la vejiga (cistitis crónica, incontinencia, urgencias) de la vulva (copulación dolorosa o difícil)
consecuencias generales:

Tabla 9

trastornos de los lípidos	problemas reumáticos
Trastornos vasculares	crisis nerviosa
Debilidad	involución cerebral
hipercoagulación	Enfermedad de Alzheimer
trombosis venosa	

DIAGNÓSTICO CLÍNICO Y BIOLOGICAL DEL DÉFICIT DE ANDRÓGENOS

El estudio de Georges Debled concluye que los síntomas de las deficiencias de andrógenos en las mujeres están correlacionados con una baja producción diaria de andrógenos reflejados por niveles bajos de andrógenos séricos y bajo niveles de metabolitos en suero y la orina durante 24 horas (el estudio del conjunto de andrógenos) que lleva a tratar a las mujeres con éxito con mesterolona desde hace 10 años con resultados espectaculares y sin ningún efecto secundario.

LA PRÁCTICA GENERAL PARA EL DÉFICIT DE ANDRÓGENOS EN LA MUJER EN 2012

Si no hay síntoma no hay enfermedad. Y si no hay enfermedad no es necesario un tratamiento. El conjunto global de andrógenos se evaluó para fines de investigación. Un diagnóstico biológico simplificado es a menudo suficiente en la práctica general.

Más de 50 mujeres han tenido seguimiento desde hace 10 años. La experiencia de 10 años de los presentes inventores con la prescripción de mesterolona para el déficit de andrógenos en la práctica general continuará ya que un mayor número de mujeres piden seguir este tratamiento. La sustitución hormonal se basa en la historia clínica y en un chequeo hormonal y biológico simplificado (que no es costoso) para cada caso individualmente (11).

Cada médico de familia, cada ginecólogo, cada doctor será consciente de:
El diagnóstico clínico de las deficiencias de los andrógenos en las mujeres.

El diagnóstico biológico simplificado y no costoso de las deficiencias de los andrógenos en las mujeres.

El éxito del tratamiento barato de las deficiencias de andrógenos en las mujeres con mesterolona.

Tabla 10

Las deficiencias de testosterona y dihidrotestosterona (DHT) producen		
	Síntomas	Patología
Síntomas funcionales	sofocos, distensiones intestinales, piernas hinchadas	Debilidad de todas las musculaturas lisas de las arterias, de las venas y del intestino (6,5 metros de la musculatura lisa para el intestino delgado; 1,5 metros de musculatura lisa para el intestino grueso)

Tabla 11

Las deficiencias de testosterona y dihidrotestosterona (DHT) producen		
	Síntomas	Patología
Consecuencias locales	cistitis crónica, incontinencia, (incontinencia de urgencia) dispareunia (copulación dolorosa o difícil)	esclerosis e inflamación del cuello de la vejiga esclerosis de la vulva
Riesgo cardiovascular	Trastornos de los lípidos, trastornos vasculares, hipercoagulación venosa, trombosis, diabetes 2	Los niveles bajos de testosterona predicen la mortalidad por todas las causas y los eventos cardiovasculares en mujeres: un estudio prospectivo de cohortes en pacientes alemanes de atención primaria (12)
Discapacidades del sistema locomotor	debilidad muscular, atrofia, problemas reumáticos	Las mujeres con niveles más altos de T libre tienen mayor masa corporal magra consistente con el efecto anabólico de T. Densidad ósea se asocia con los niveles de T (13). Cambios en el tejido conjuntivo del envejecimiento en mujeres posmenopáusicas (14)
Consecuencias cerebrales	Irritabilidad, crisis nerviosa, involución cerebral, enfermedad de Alzheimer	Comparando mujeres con y sin AD (enfermedad de Alzheimer), los niveles de estrógenos y andrógenos en cerebros femeninos son menores en casos de AD de 80 años y mayores. El agotamiento relacionado con la edad de los andrógenos y los estrógenos en las mujeres puede ser pertinente para el desarrollo de la AD (15)

LOS GENITALES MASCULINOS DE LA MUJER SON:

El clítoris y su prepucio (homología del pene y el prepucio)
Los labios mayores (homología de escroto)
El cuello de la vejiga (homología de próstata)

Los genitales masculinos de la mujer dependen de la hormona masculina fuerte (dihidrotestosterona) como los genitales masculinos.

ESCLEROSIS DE LA VULVA (LABIOS MAYORES) Y LA INVOLUCIÓN DEL CLÍTORIS

La copulación difícil, la pobre sensibilidad del clítoris y en consecuencia la carencia de la libido son las consecuencias de la falta de producción de hormona masculina fuerte (dihidrotestosterona) que induce una involución de los genitales masculinos de la mujer. Esos problemas sexuales se mejoran con mesterolona cuya estructura molecular es similar a la estructura de la dihidrotestosterona.

ESCLEROSIS E INFLAMACIÓN DEL CUELLO DE LA VEJIGA

La incontinencia, las urgencias, la cistitis crónica y el trastorno devastador de la cistitis intersticial pueden ser las consecuencias de la esclerosis y la inflamación del cuello de la vejiga (véanse los dibujos).

Numerosas esclerosis del cuello de la vejiga en mujeres son la consecuencia de las deficiencias de andrógenos (principalmente dihidrotestosterona) antes de la menopausia (anticonceptivo oral) o después de la menopausia (enfermedad de la menopausia: véase más arriba).

5 Esas consecuencias del cuello de la vejiga (Incontinencia, urgencias, cistitis crónica y trastorno devastador de la cistitis intersticial) debidas a las deficiencias de andrógenos pueden mejorar con mesterolona. Los resultados pueden ser espectaculares.

10 Como urólogo Georges Debled MD. PhD. tiene una experiencia sobre la esclerosis del cuello de la vejiga (y su cirugía endoscópica) en la mujer desde hace 40 Años. Los últimos 10 años descubrió el papel de la dihidrotestosterona en el cuello de la vejiga de la mujer y el efecto beneficioso de la mesterolona en esta patología.

15 No existe ninguna descripción del efecto del mesterolona en el cuello de la vejiga en la bibliografía del mundo. Esos hallazgos se desvelan aquí por primera vez para esta patente.

ESCLEROSIS DEL CUELLO DE LA VEJIGA COMO CONSECUENCIA DE LAS DEFICIENCIAS DE ANDRÓGENOS EN MUJERES

20 Como se pidió para la patente los archivos adjuntos de los dibujos están en blanco y negro. Para una mejor comprensión, si es necesario, el archivo con los mismos dibujos en colores puede pedirse a georgesdebled@adslmail.es.

25 URETRA Y CUELLO DE LA VEJIGA EN LA MUJER: la uretra está constituida por 3 partes aproximadamente de la misma longitud (1 centímetro en la mujer adulta) (FIG. 1):

La parte interna (cuello de la vejiga) está constituida por un tejido fibromuscular en continuidad con el tejido muscular de la vejiga.

La parte media está constituida por el esfínter.
La parte externa es un conducto.

EL PAPEL DEL CUELLO NORMAL DE LA VEJIGA

La musculatura normal del cuello de la vejiga abre activamente la uretra posterior al miccionar (FIGURA 1. flechas divergentes).

El cuello de la vejiga se conoce en la bibliografía médica, incluso en los libros médicos de gran valor, como el esfínter interno. Ya que un esfínter es una estructura muscular contraída alrededor de un orificio natural (Figura 1. flechas convergentes) el cuello de la vejiga no es un esfínter. ¡Rodea un orificio natural, no está contraído y su contracción da lugar a la apertura de su orificio natural al contrario de un esfínter!

FIBROSIS DEL CUELLO DE LA VEJIGA EN LA MUJER

La fibrosis del cuello de la vejiga puede ser congénita, pero un gran número de casos se adquieren durante la vida. Al abrir el cuello de la vejiga no se abre bien y su diámetro máximo es a menudo menor que 1 centímetro (FIGURA II A, FIGURA II B, FIGURA II C).

FIGURA II A: esclerosis del cuello de la vejiga (en gris) con estrechamiento de la uretra.

FIGURA II B: esclerosis del cuello de la vejiga (en gris) sin estrechamiento de la uretra.

FIGURA II C: esclerosis moderada del cuello de la vejiga (estriada en gris) sin estrechamiento de la uretra.

EN LA MUJER: CONSECUENCIAS EN EL CUELLO DE LA VEJIGA DE LAS DEFICIENCIAS DE ANDRÓGENOS

El cuello de la vejiga es una diana para las hormonas masculinas (dihidrotestosterona; homología con la próstata en el hombre). La dihidrotestosterona desaparece localmente durante las deficiencias de andrógenos en mujeres: la musculatura del cuello de la vejiga se convierte en fibrosa y rígida ya que la musculatura del cuello de la vejiga se atrofia progresivamente. Al mismo tiempo las dilataciones venosas hacen el cuello de la vejiga congestivo con y sensibilidad anormal (foto 2A y foto 2B). Cuando no hay infección aguda de la orina, los lamentos de la mujer son considerados a menudo como "psicóticos" por los médicos.

La incontinencia, las urgencias, la cistitis crónica y el trastorno devastador de la cistitis intersticial pueden ser las consecuencias de una esclerosis del cuello de la vejiga y la inflamación secundaria a las deficiencias de los andrógenos en las mujeres.

LAS CONSECUENCIAS MECÁNICAS DE LA ESCLEROSIS DEL CUELLO DE LA VEJIGA SON

- Hipertrofia de la musculatura de la vejiga (16) o musculatura débil de la vejiga (16)

- La mala abertura del cuello de la vejiga conduce al estrechamiento secundario del uréter terminal: véase la flecha de la FIGURA IV.
- Hipertensión en el tracto urinario superior (16)
- Mal funcionamiento de los riñones (que están a presión anormal) (16)
- 5 - En resumen: destrucción del tracto urinario. http://www.hmseurope.com/urinary_tract_hypertension%20tests.htm.

ANATOMOPATOLOGÍA DE LA ESCLEROSIS DEL CUELLO DE LA VEJIGA EN MUJER

- Diapositiva histológica del cuello de la vejiga en mujer: esclerosis importante. Foto 1A.
- 10 - Diapositiva histológica del cuello de la vejiga en mujer: musculatura normal. Foto 1 B
- Diapositiva histológica del cuello de la vejiga en mujer: esclerosis (gris claro). Foto 1 C.

INCIDENCIA DE LA DEFICIENCIA DE LOS ANDRÓGENOS EN EL CUELLO DE LA VEJIGA DE LA MUJER

- 15 Las dilataciones venosas hacen el cuello de la vejiga congestivo y con sensibilidad anormal.

Cuando no hay infección aguda de la orina, las quejas de la mujer se consideran a menudo "psicóticas" por los doctores. El tratamiento con mesterolona sola ha curado espectacularmente a una mujer con deficiencias de andrógenos demostradas (Estudio de Georges Debled) cuyo cuello de la vejiga era congestivo con sensibilidad anormal. La cirugía endoscópica se aplazó gracias al tratamiento con mesterolona. Esta mujer está libre de síntomas desde hace 4 años.

- En mujer: visión endoscópica de la esclerosis del cuello de la vejiga con congestión. Foto II A.
- En mujer: visión endoscópica de la esclerosis del cuello de la vejiga con pólipos inflamatorios. Foto IIB.
- 25 - En mujer: vista derecha del cuello de la vejiga después la resección endoscópica. Foto IIC.
- En mujer: vista derecha del cuello de la vejiga después la resección endoscópica. Foto IID.

EVOLUCIÓN DE INFECCIÓN DEL TRACTO URINARIO INFERIOR DESPUÉS DE EXTIRPAR LA ESCLEROSIS DEL CUELLO DE LA VEJIGA EN LA MUJER

- 30 - Inmediatamente después de la resección del tejido fibroso del cuello de la vejiga, el tejido de la inflamación puede permanecer en la pared de la vejiga o en la uretra anterior (en gris). FIGURA III A.
- Inmediatamente después de la resección del tejido fibroso del cuello de la vejiga, el tejido inflamatorio puede permanecer en la uretra anterior (en gris). FIGURA III B
- 35 - Después la resección del cuello de la vejiga, la inflamación del tejido fibroso generalmente desaparece por completo después de 3 meses. FIGURA III C.

El estudio de Georges DEBLED sobre la enfermedad de la menopausia sigue siendo confidencial.

- 40 • No fue posible publicar esas conclusiones antes porque las consecuencias de la menopausia se asignaron injustamente a la falta de estradiol y progesterona.

Este concepto contaminado todavía se considera un "dogma" por los médicos en general.

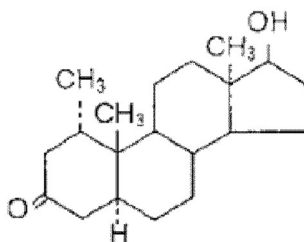
- 45 Incluso más importación y prescripción de mesterolona no están permitidas por el gobierno de EE.UU. Los fabricantes reservan la mesterolona solo para hombres.

El estudio se realizó en confidencialidad por Georges Debled MD. PhD. durante los últimos diez años después de las primeras conclusiones del estudio WHI en 2002. Jama. 2002 Jul 17; 288 (3): 321-33 (5).

- 50 Este estudio confidencial fue posible en Europa, donde mesterolona está disponible.

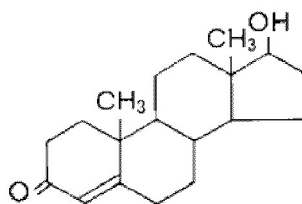
- 55 Después de las conclusiones del estudio WHI hasta la fecha y un juicio reciente (junio 2011) del Tribunal Supremo de los EE.UU., Georges Debled MD. PhD. divulga aquí por primera vez las conclusiones de su estudio sobre el tratamiento de mesterolona para las deficiencias de andrógenos en la mujer que es la verdadera solución en el mundo para las mujeres con deficiencias de andrógenos antes y después de la menopausia. Este estudio no se ha publicado en revistas científicas ni en una revista. No se ha presentado en ningún Congreso o Conferencia médicos.

FÓRMULA QUÍMICA I (Mesterolona)



5

FÓRMULA química II (testosterona)



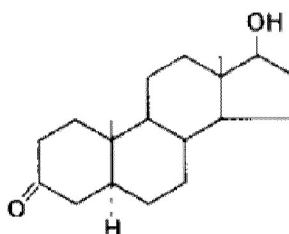
FÓRMULA QUÍMICA III (Dihidrotestosterona) (DHT)

10

Referencias

1. Hormones. E-E Baulieu y Paul A. Kelly. Hermann publishers 1990)
2. Twenty-four hours mean plasma testosterone concentration decline in non-premenopausal women. Zumoff B, Strain GW, Miller LK, Rosner W. J Clin Endocrinol Metab, 1995, 80:1429-1430
- Consequences of oral contraceptive troubles with decrease of androgens ovarian synthesis. Harrison's Principes de médecine interne - 331 : Maladies de l'ovaire et de l'appareil génital

15



20

féminin: P. 1832-1833, 1988.

- 3.1. Effects of oral contraceptives on breast epithelial proliferation. Isaksson E, von Schoultz E, Odland V, Soderqvist G, Csemiczky G, Carlstrom K, Skoog L, von Schoultz B. Department of Oncology, Radiumhemmet, Karolinska Hospital, Stockholm, Sweden Breast Cancer Res Treat 2001; 65(2):163-169
- 3.2 Oral contraceptive use as a risk factor for premenopausal breast cancer: a meta-analysis. Kahlenborn C, Modugno F, Poiler DM, Severs WB. Mayo Clin Proc. Oct 2006;81 (10):1290-302.
- 3.3. Effect of Depo-Medroxyprogesterone Acetate on Breast Cancer Risk among Women 20 to 44 Years of Age. Christopher I. Li, Elisabeth F. Beaver, Mei Tzu Chen Tang, Peggy L. Porter, Janet R. Daling, Kathleen E. Malone. Cancer Res; 72(8); 2028-35.2012

25

4. Impact of Oral Contraceptives on Sex Hormone-Binding Globulin and Androgen Levels: A Retrospective Study in Women with Sexual Dysfunction. Panzer et al. The Journal of Sexual Medicine, Enero 2006;3:p. 104-113
5. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML, Jackson RD, Beresford SA, Howard BV, Johnson KC, Kotchen JM, Ockene J; Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. JAMA. 17 Jul 2002;288(3):321-33 .
6. Promotional tone in reviews of menopausal hormone therapy after the Women's Health Initiative: an analysis of published articles. Fugh-Berman A, McDonald CP, Bell AM, Bethards EC, Scialli AR. Department of Physiology and Biophysics, Georgetown University Medical Center, Washington, DC, USA. PLoS Med. Mar 2011;8(3):e1000425. Epub 15 Mar 2011.
7. Androgens and osteocalcin during the menstrual cycle. Massafra C, De Felice C, Agnusdei DP, Gioia D, Bagnoli F. Department of Obstetrics and Gynecology, University of Siena, Italy. J Clin Endocrinol Metab. Mar

35

40

1999;84(3):971-4

8. Testosterone measured by 10 immunoassays and by isotope-dilution gas chromatography-mass spectrometry in sera from 116 men, women, and children. Taieb J, Mathian B, Millot F, Patricot MC, Mathieu E, Queyrel N, Lacroix I, Somma-Delpero C, Boudou P. Hormonology Laboratory, A. Béclère Hospital, 92141 Clamart, France. Clinicat Chemistry 49, 1381-1395, 2003.

9. Androgen levels in adult females: changes with age, menopause, and oophorectomy. Davison SL, Bell R, Donath S, Montalto JG, Davis SR. J Clin Endocrinol Metab, 2005, 90:3847-53.

10. Androgen glucuronides, instead of testosterone, as the new markers of androgenic activity in women. Labrie F, Bélanger A, Bélanger R, Bérubé R, Martel C, Cusan L, Gomez J, Candas B, Castiel I, Chaussade V, Deloche C, Leclaire J. J Steroid Biochem Mol Biol, 2006, 99:182-188.

11. Wide distribution of the serum dehydroepiandrosterone and sex steroid levels in postmenopausal women: role of the ovary? Labrie F, Martel C, Baiser J. Endoceutics Inc, Quebec City, Quebec, Canada. Menopause. Ene 2011; 18 (1):30-43.

12. Low testosterone levels predict all-cause mortality and cardiovascular events in women: a prospective cohort study in German primary care patients. Sievers C, Klotzsche J, Pieper L, Schneider HJ, März W, Wittchen HU, Stalla GK, Mantzoros C. Department of Endocrinology, Max Planck Institute of Psychiatry, Kraepelinstrasse 2-10, Munich, Germany. Eur J Endocrinol. Oct 2010;163(4):699-708. Epub 4 Ago 2010.

13. Higher serum free testosterone concentration in older women is associated with greater bone mineral density, lean body mass, and total fat mass: the cardiovascular health study. Rariy CM, Ratcliffe SJ, Weinstein R, Bhasin S, Blackman MR, Cauley JA, Robbins J, Zmuda JM, Harris TB, Cappola AR. Division of Endocrinology, University of Pennsylvania School of Medicine, Philadelphia, Pennsylvania 19104, USA. J Clin Endocrinol Metab. Abr 2011;96(4):989-96. Epub 2 Feb 2011.

14. Hormonal Influences Upon Connective Tissue Changes of Aging, SOBEL H. and MARMORSTON J. Institute for Medical Research, Cedars of Lebanon Hospital, and the Department of Biochemistry and Nutrition and the Department of Medicine, University of Southern California, Los Angeles, California, in: PINCUS G (ed.) Recent Progress in Hormone Research, vol. 14. Academic New York 1958.

15. Brain levels of sex steroid hormones in men and women during normal aging and in Alzheimer's disease. Rosario ER, Chang L, Head EH, Stanczyk FZ, Pike CJ. Davis School of Gerontology, University of Southern California, Los Angeles, CA 90089, USA. Neurobiol Aging. Abr 2011;32(4):604-13. Epub 9 May 2009.

16. La pathologie obstructive congénitale de l'uretère terminal. G. Debled : p. 446- 452 ; Acta Urologica Belgica, 1971, 39, 371-465) Véase la patología en: http://www.hmseurope.com/Pathologie_uretère_terminal.pdf

Tabla 11

Las deficiencias de testosterona y dihidrotestosterona (DHT) producen		
	Síntomas	Patología
Consecuencias locales	cistitis crónica, incontinencia (incontinencia de urgencia)	esclerosis e inflamación del cuello de la vejiga
	dispareunia (copulación dolorosa o difícil)	esclerosis de la vulva
Riesgo cardiovascular	Trastornos vasculares, trastornos de los lípidos, hipercoagulación, trombosis venosa, diabetes 2	Los niveles bajos de testosterona predicen la mortalidad por todas las causas y los eventos cardiovasculares en las mujeres: un estudio prospectivo de cohortes en pacientes alemanes de atención primaria (12)
Discapacidades del sistema locomotor	debilidad muscular, atrofia, problemas reumáticos	Las mujeres con niveles más altos de T libre tienen mayor masa corporal magra consistente con el efecto anabólico de T. Densidad ósea se asocia con los niveles de T (13). Cambios en el tejido conjuntivo de en mujeres posmenopáusicas (14)
Cerebral Consecuencias	Irritabilidad, crisis nerviosa, involución cerebral, enfermedad de Alzheimer	Comparación de mujeres con y sin AD (enfermedad de Alzheimer). Los niveles de estrógenos y de andrógenos en <i>cerebros femeninos</i> son menores en casos de AD de 80 años y mayor. El agotamiento relacionado con la edad de los andrógenos y estrógenos en las mujeres pueden ser relevantes para el desarrollo de la AD (15)

LOS GENITALES MASCULINOS DE LA MUJER SON:

- El clítoris y su prepucio (homología del pene y el prepucio)
- Los labios mayores (homología de escroto)
- El cuello de la vejiga (homología de próstata)

Los genitales masculinos de la mujer dependen de la hormona masculina fuerte

(dihidrotestosterona) como los genitales masculinos.

5 **ESCLEROSIS DE LA VULVA (LABIOS MAYORES) Y LA INVOLUCIÓN DEL CLÍTORIS**

La copulación difícil, la pobre sensibilidad del clítoris y en consecuencia la carencia de la libido son las consecuencias de la falta de producción de hormona masculina fuerte (dihidrotestosterona) que induce una involución de los genitales masculinos de la mujer.

10 Esos problemas sexuales se mejoran con mesterolona cuya estructura molecular es similar a la estructura de la dihidrotestosterona.

15 **ESCLEROSIS E INFLAMACIÓN DEL CUELLO DE LA VEJIGA**

La incontinencia, las urgencias, la cistitis crónica y el trastorno devastador de la cistitis intersticial pueden ser las consecuencias de la esclerosis y la inflamación del cuello de la vejiga (véanse los dibujos).

20 Numerosas escleroses del cuello de la vejiga en mujeres son la consecuencia de las deficiencias de andrógenos (principalmente dihidrotestosterona) antes de la menopausia (anticonceptivo oral) o después de la menopausia (enfermedad de la menopausia: véase más arriba).

25 Esas consecuencias del cuello de la vejiga (Incontinencia, urgencias, cistitis crónica y trastorno devastador de la cistitis intersticial) debidas a las deficiencias de andrógenos pueden mejorar con mesterolona. Los resultados pueden ser espectaculares.

30 Como urólogo Georges Debled MD. PhD. tiene una experiencia sobre la esclerosis del cuello de la vejiga (y su cirugía endoscópica) en la mujer desde hace 40 Años. Los últimos 10 años descubrió el papel de la dihidrotestosterona en el cuello de la vejiga de la mujer y el efecto beneficioso de la mesterolona en esta patología.

No existe ninguna descripción del efecto del mesterolona en el cuello de la vejiga en la bibliografía del mundo. Esos hallazgos se desvelan aquí por primera vez para esta patente.

35 **ESCLEROSIS DEL CUELLO DE LA VEJIGA COMO CONSECUENCIA**

DE LAS DEFICIENCIAS DE ANDRÓGENOS EN MUJERES

40 **Como se pidió para la patente los archivos adjuntos de los dibujos están en blanco y negro.** Para una mejor comprensión, si es necesario, el archivo con los mismos dibujos en colores puede pedirse a georgesdebled@adslmail.es.

URETRA Y CUELLO DE LA VEJIGA EN LA MUJER La uretra está constituida por 3 partes aproximadamente de la misma longitud (1 centímetro en la mujer adulta) (FIGURA I):

- 45 • La parte interna (cuello de la vejiga) está constituida por un tejido fibromuscular en continuidad con el tejido muscular de la vejiga.
- La parte media está constituida por el esfínter.
- La parte externa es un conducto.

50 **EL PAPEL DEL CUELLO NORMAL DE LA VEJIGA**

La musculatura normal del cuello de la vejiga **abre activamente** la uretra posterior al miccionar (FIGURA I. flechas divergentes).

55 El cuello de la vejiga se conoce en la bibliografía médica, incluso en los libros médicos de gran valor, como el esfínter interno. Ya que un esfínter es una estructura muscular contraída alrededor de un orificio natural (Figura I. flechas convergentes) el cuello de la vejiga no es un esfínter. ¡Rodea un orificio natural, no está contraído y **su contracción da lugar a la apertura** de su orificio natural al contrario de un esfínter!

60 **FIBROSIS DEL CUELLO DE LA VEJIGA EN LA MUJER**

La fibrosis del cuello de la vejiga puede ser congénita, pero un gran número de casos se adquieren durante la vida. **Al abrir el cuello de la vejiga no se abre bien y su diámetro máximo es a menudo menor que 1 centímetro** (FIGURA II A, FIGURA II B, FIGURA II C).

65 FIGURA II A: esclerosis del cuello de la vejiga (en gris) con estrechamiento de la uretra.

FIGURA II B: esclerosis del cuello de la vejiga (en gris) sin estrechamiento de la uretra.

FIGURA II C: esclerosis moderada del cuello de la vejiga (estriada en gris) sin estrechamiento de la uretra.

EN LA MUJER: CONSECUENCIAS EN EL CUELLO DE LA VEJIGA DE LAS DEFICIENCIAS DE ANDRÓGENOS

El cuello de la vejiga es una diana para las hormonas masculinas (dihidrotestosterona; homología con la próstata en el hombre).

La dihidrotestosterona desaparece localmente durante las deficiencias de andrógenos en mujeres: la musculatura del cuello de la vejiga se convierte en fibrosa y rígida ya que la musculatura del cuello de la vejiga se atrofia progresivamente. Al mismo tiempo las dilataciones venosas hacen el cuello de la vejiga congestivo con y sensibilidad anormal (foto 2A y foto 2B).

Cuando no hay infección aguda de la orina, los lamentos de la mujer son considerados a menudo "psicóticos" por los médicos.

La incontinencia, las urgencias, la cistitis crónica y el trastorno devastador de la cistitis intersticial pueden ser las consecuencias de una esclerosis del cuello de la vejiga y la inflamación secundaria a las deficiencias de los andrógenos en las mujeres.

LAS CONSECUENCIAS MECÁNICAS DE LA ESCLEROSIS DEL CUELLO DE LA VEJIGA SON:

Hipertrofia de la musculatura de la vejiga (16) o musculatura débil de la vejiga (16)

La mala abertura del cuello de la vejiga conduce al estrechamiento secundario del uréter terminal: véase la flecha de la FIGURA IV.

Hipertensión en el tracto urinario superior (16)

Mal funcionamiento de los riñones (que están a presión anormal) (16)

En resumen: destrucción del tracto urinario.

http://www.hmseurope.com/urinary_tract_hypertension_%20tests.htm.

ANATOMOPATOLOGÍA DE LA ESCLEROSIS DEL CUELLO DE LA VEJIGA EN MUJER

Diapositiva histológica del cuello de la vejiga en mujer: esclerosis importante. Foto 1A.

Diapositiva histológica del cuello de la vejiga en mujer: musculatura normal. Foto 1 B

Diapositiva histológica del cuello de la vejiga en mujer: esclerosis (gris claro). Foto 1 C.

INCIDENCIA DE LA DEFICIENCIA DE LOS ANDRÓGENOS EN EL CUELLO DE LA VEJIGA DE LA MUJER

Las dilataciones venosas hacen el cuello de la vejiga congestivo y con sensibilidad anormal.

Cuando no hay infección aguda de la orina, las quejas de la mujer se consideran a menudo "psicóticas" por los doctores.

El tratamiento con mesterolona sola ha curado espectacularmente a una mujer con deficiencias de andrógenos demostradas (Estudio de Georges Debled) cuyo cuello de la vejiga era congestivo con sensibilidad anormal. La cirugía endoscópica se aplazó gracias al tratamiento con mesterolona. Esta mujer está libre de síntomas desde hace 4 años.

En mujer: visión endoscópica de la esclerosis del cuello de la vejiga con congestión. Foto II A.

En mujer: visión endoscópica de la esclerosis del cuello de la vejiga con pólipos inflamatorios. Foto IIB.

En mujer: vista derecha del cuello de la vejiga después la resección endoscópica. Foto IIC.

En mujer: vista derecha del cuello de la vejiga después la resección endoscópica. Foto IID.

EVOLUCIÓN DE INFECCIÓN DEL TRACTO URINARIO INFERIOR DESPUÉS

DE EXTIRPAR LA ESCLEROSIS DEL CUELLO DE LA VEJIGA EN LA MUJER

Inmediatamente después de la resección del tejido fibroso del cuello de la vejiga, el tejido de la inflamación puede permanecer en la pared de la vejiga o en la uretra anterior (en gris). FIGURA III A.

Inmediatamente después de la resección del tejido fibroso del cuello de la vejiga, el tejido inflamatorio puede permanecer en la uretra anterior (en gris). FIGURA III B

Después la resección del cuello de la vejiga, la inflamación del tejido fibroso generalmente desaparece por completo después de 3 meses. FIGURA III C.

El estudio de Georges DEBLED SOBRE LA ENFERMEDAD DE LA MENOPAUSIA sigue siendo confidencial.

- No fue posible publicar esas conclusiones antes porque las consecuencias de la menopausia se asignaron injustamente a la falta de estradiol y progesterona.

Este concepto contaminado todavía se considera un "dogma" por los médicos en general.

- Incluso más importación y prescripción de mesterolona no están permitidas por el gobierno de EE.UU.
- Los fabricantes reservan la mesterolona solo para hombres.
- El estudio se realizó en confidencialidad por Georges Debled MD. PhD. durante los últimos diez años después de las primeras conclusiones del estudio WHI en 2002. Jama. 2002 Jul 17; 288 (3): 321-33 (5).
- Este estudio confidencial fue posible en Europa, donde mesterolona está disponible.
- Después de las conclusiones del estudio WHI hasta la fecha y un juicio reciente (junio 2011) del Tribunal Supremo de los EE.UU., Georges Debled MD. PhD. divulga aquí por primera vez las conclusiones de su estudio sobre **el tratamiento de mesterolona para las deficiencias de andrógenos en la mujer** que es la verdadera solución en el mundo para las mujeres con deficiencias de andrógenos antes y después de la menopausia. Este estudio no se ha publicado en revistas científicas ni en una revista. No se ha presentado en ningún Congreso o Conferencia médicos.

- Es una invención nueva absoluta.

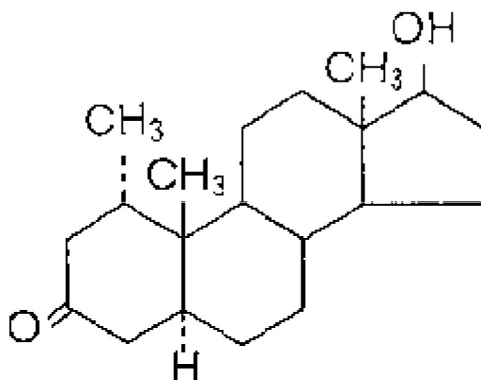
• INVESTIGACIONES FUTURAS

Con la ayuda de los gobiernos y de los fabricantes se harán estudios exhaustivos para especificar contornos de mesterolona como tratamiento para las deficiencias de los andrógenos en las mujeres.

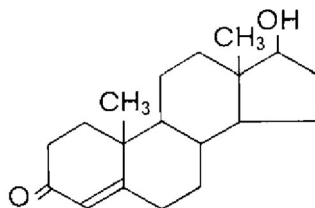
Estos futuros estudios a gran escala se llevarán a cabo en el marco general de la biología del envejecimiento.

APÉNDICE

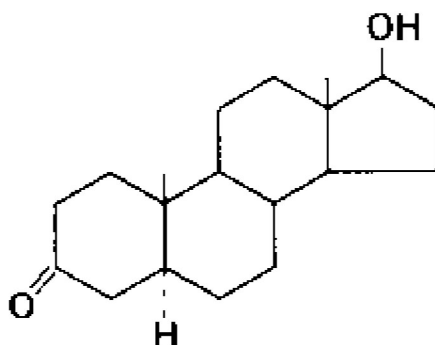
FÓRMULA QUÍMICA I (Mesterolona)



FÓRMULA QUÍMICA II (Testosterona)



FÓRMULA QUÍMICA III (Dihidrotestosterona) (DHT)



Bibliografía

1. Hormones. E-E Baulieu y Paul A. Kelly. Hermann publishers 1990)
2. Twenty-four hours mean plasma testosterone concentration decline in non-premenopausal women. Zumoff B, Strain GW, Miller LK, Rosner W. J Clin Endocrinol Metab, 1995, 80:1429-1430
- Consequences of oral contraceptive troubles with decrease of androgens ovarian synthesis. Harrison's Principes de médecine interne - 331 : Maladies de l'ovaire et de l'appareil génital féminin: P. 1832-1833, 1988.
- 3.1. Effects of oral contraceptives on breast epithelial proliferation. Isaksson E, von Schoultz E, Odland V, Soderqvist G, Csemiczky G, Carlstrom K, Skoog L, von Schoultz B. Department of Oncology, Radiumhemmet, Karolinska Hospital, Stockholm, Sweden Breast Cancer Res Treat Ene 2001; 65(2):163-169
- 3.2 Oral contraceptive use as a risk factor for premenopausal breast cancer: a meta-analysis. Kahlenborn C, Modugno F, Poiler DM, Severs WB. Mayo Clin Proc. Oct 2006;81 (10):1290-302.
- 3.3. Effect of Depo-Medroxyprogesterone Acetate on Breast Cancer Risk among Women 20 to 44 Years of Age. Christopher I. Li, Elisabeth F. Beaber, Mei Tzu Chen Tang, Peggy L. Porter, Janet R. Daling, Kathleen E. Malone. Cancer Res; 72(8); 2028-35.2012
4. Impact of Oral Contraceptives on Sex Hormone-Binding Globulin and Androgen Levels: A Retrospective Study in Women with Sexual Dysfunction. Panzer et al. The Journal of Sexual Medicine, Enero 2006;3:p. 104-113
5. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML, Jackson RD, Beresford SA, Howard BV, Johnson KC, Kotchen JM, Ockene J; Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. JAMA. 17 Jul 2002;288(3):321-33 .
6. Promotional tone in reviews of menopausal hormone therapy after the Women's Health Initiative: an analysis of published articles. Fugh-Berman A, McDonald CP, Bell AM, Bethards EC, Scialli AR. Department of Physiology and Biophysics, Georgetown University Medical Center, Washington, DC, USA. PLoS Med. Mar 2011;8(3):e1000425. Epub 15 Mar 2011.
7. Androgens and osteocalcin during the menstrual cycle. Massafra C, De Felice C, Agnusdei DP, Gioia D, Bagnoli F. Department of Obstetrics and Gynecology, University of Siena, Italy. J Clin Endocrinol Metab. Mar 1999;84(3):971-4
8. Testosterone measured by 10 immunoassays and by isotope-dilution gas chromatography-mass spectrometry in sera from 116 men, women, and children. Taieb J, Mathian B, Millot F, Patricot MC, Mathieu E, Queyrel N, Lacroix I, Somma-Delpero C, Boudou P. Hormonology Laboratory, A. Béclère Hospital, 92141 Clamart, France. Clin Chim Acta 49, 1381-1395, 2003.
9. Androgen levels in adult females: changes with age, menopause, and oophorectomy. Davison SL, Bell R, Donath S, Montalto JG, Davis SR. J Clin Endocrinol Metab, 2005, 90:3847-53.
10. Androgen glucuronides, instead of testosterone, as the new markers of androgenic activity in women. Labrie F, Bélanger A, Bélanger R, Bérubé R, Martel C, Cusan L, Gomez J, Candas B, Castiel I, Chaussade V, Deloche C,

Leclaire J.. J Steroid Biochem Mol Biol, 2006, 99:182-188.

11. Wide distribution of the serum dehydroepiandrosterone and sex steroid levels in postmenopausal women: role of the ovary? Labrie F, Martel C, Baiser J. Endoceutics Inc, Quebec City, Quebec, Canada. Menopause. Ene 2011; 18 (1):30-43.

12. Low testosterone levels predict all-cause mortality and cardiovascular events in women: a prospective cohort study in German primary care patients. Sievers C, Klotsche J, Pieper L, Schneider HJ, März W, Wittchen HU, Stalla GK, Mantzoros C. Department of Endocrinology, Max Planck Institute of Psychiatry, Kraepelinstrasse 2-10, Munich, Germany. Eur J Endocrinol. Oct 2010;163(4):699-708. Epub 4 Ago 2010.

13. Higher serum free testosterone concentration in older women is associated with greater bone mineral density, lean body mass, and total fat mass: the cardiovascular health study. Rary CM, Ratcliffe SJ, Weinstein R, Bhasin S, Blackman MR, Cauley JA, Robbins J, Zmuda JM, Harris TB, Cappola AR. Division of Endocrinology, University of Pennsylvania School of Medicine, Philadelphia, Pennsylvania 19104, USA. J Clin Endocrinol Metab. Abr 2011;96(4):989-96. Epub 2 Feb 2011.

14. Hormonal Influences Upon Connective Tissue Changes of Aging, SOBEL H. and MARMORSTON J. Institute for Medical Research, Cedars of Lebanon Hospital, and the Department of Biochemistry and Nutrition and the Department of Medicine, University of Southern California, Los Angeles, California, in: PINCUS G (ed.) Recent Progress in Hormone Research, vol. 14. Academic New York 1958.

15. Brain levels of sex steroid hormones in men and women during normal aging and in Alzheimer's disease. Rosario ER, Chang L, Head EH, Stanczyk FZ, Pike CJ. Davis School of Gerontology, University of Southern California, Los Angeles, CA 90089, USA. Neurobiol Aging. Abr 2011;32(4):604-13. Epub 9 May 2009.

16. La pathologie obstructive congénitale de l'uretère terminal. G. Debled : p. 446- 452 ; Acta Urologica Belgica, 1971, 39, 371-465) Véase la patología en: http://www.hmseurope.com/Pathologie_uretère_terminal.pdf

17. **High Court Rejects Pfizer Hormone Therapy Lawsuit Appeal**

Fecha de publicación: miércoles, 22 de junio de 2011

El Tribunal Supremo de los EE. UU. se negó a escuchar a la apelación de Pfizer Inc. de una concesión de 58 millones de dólares en un caso contra los medicamentos para la menopausia Premarin y Prempro.

A tres mujeres de Nevada que contrajeron cáncer de mama después de tomar los fármacos de la menopausia de la compañía se les concedió la cantidad en un caso de 2007.

El rechazo deja la cantidad como la más grande para confirmarse en la apelación en miles de ajustes de fármacos de reemplazo hormonal. Más de 6 millones mujeres tomaron Prempro y otros fármacos para la menopausia antes de que un estudio de 2002 señalase sus vínculos con el cáncer. En un punto Pfizer y sus unidades se enfrentaron a más de 10.000 demandas, según abogados de antiguos usuarios.

El Tribunal Supremo de Nevada concluyó que los miembros del jurado sostuvieron la unidad Wyeth de Pfizer responsable de ocultar los riesgos de cáncer de mama de Premarin y Prempro. El caso original de 2007 dio como resultado una concesión de un total de 134,1 millones de \$ a Arlene Rowatt, Jeraldine Scofield y Pamela Forrester. El juez de juicio más tarde redujo el veredicto a 57,6 millones de \$.

Las ventas anuales de fármacos de reemplazo hormonal de Wyeth excedieron 2 mil millones de \$ antes de un estudio de 2002, patrocinado por National Institutes of Health de EE.UU., sugirió que las mujeres que usan las medicinas tienen un riesgo un 24 % mayor de padecer cáncer de mama.

Pfizer, el mayor fabricante de fármacos del mundo, adquirió Wyeth en 2009, resolvió un tercio de los casos pendientes sobre su medicamento para la menopausia Prempro. La compañía dijo el mes pasado que apartó 772 millones de \$ para resolver las reclamaciones sobre el medicamento.

INTERNET: Estos descubrimientos se publicarán en: www.hmseurope.org.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Mesterolona para su uso en el tratamiento y el tratamiento preventivo de los trastornos asociados a la deficiencia de dihidrotestosterona en la mujer, en la que mesterolona se administra por vía oral en cantidades entre 5 y 25 mg al día.
2. Mesterolona para su uso de acuerdo con la reivindicación 1 en el tratamiento y el tratamiento preventivo de la fibrosis o esclerosis del cuello de la vejiga, la cistitis crónica, la incontinencia y las urgencias en la mujer.
- 10 3. Mesterolona para su uso de acuerdo con la reivindicación 1 en el tratamiento y el tratamiento preventivo de la dispareunia en la mujer.

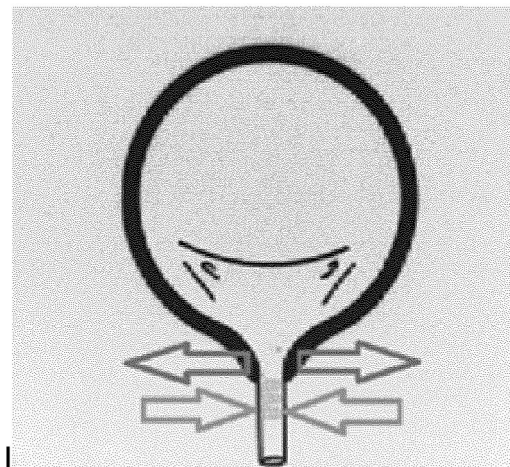
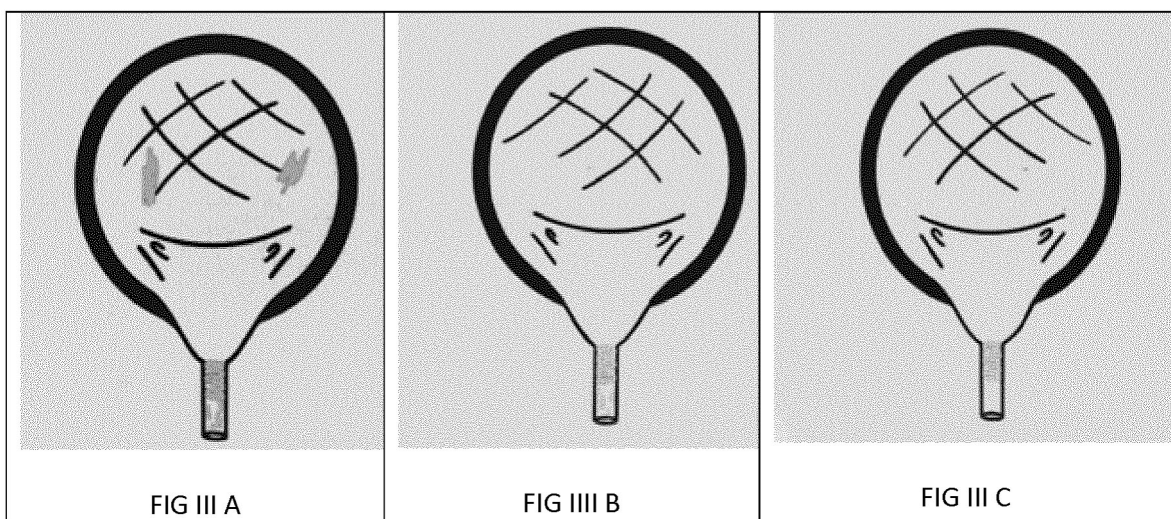
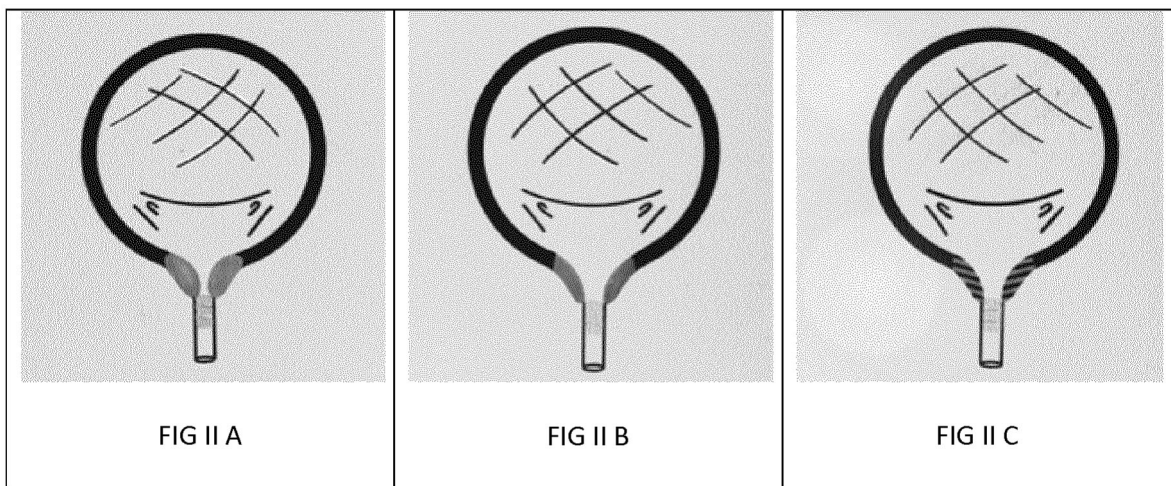


FIG I



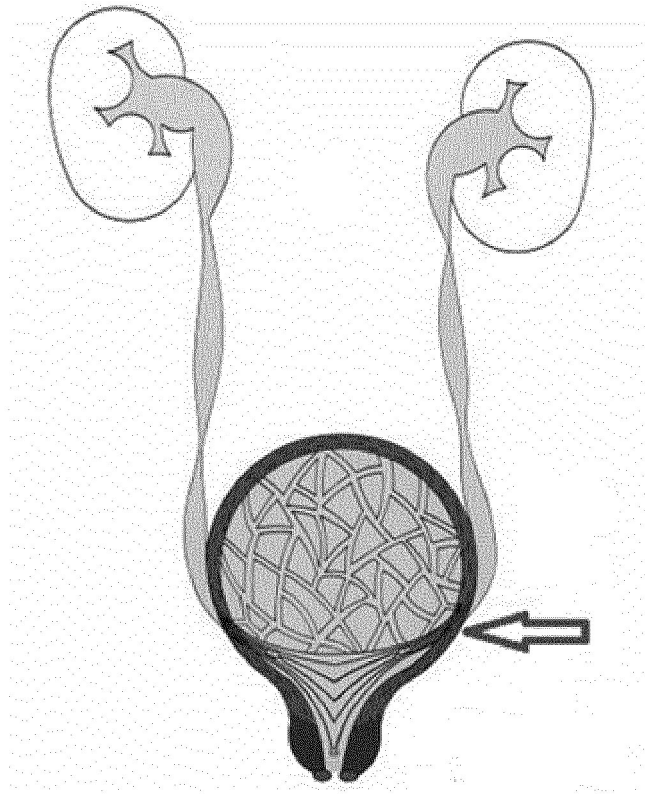


Fig IV.

FOTOS

