

Edición de emergencia



DR. RICARDO TOPOLANSKI

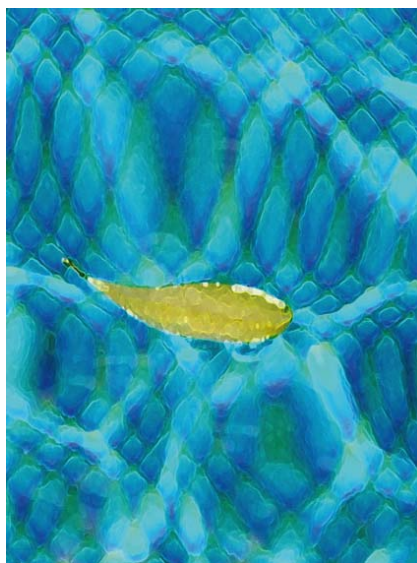
365 PESCANDO EN INTERNET.

Sociedad Ginecotológica del Uruguay

Sociedad Ginecotológica del Interior del Uruguay

26 de diciembre de 2008.

¡MUY FELIZ AÑO NUEVO!



Contraste de colores, similitud e formas. (Foto: JPT. Arreglo: R.T.)

A veces cosas sencillas pueden destacarse y llamar la atención. Una amarillenta hoja otoñal flotando en las cristalinas aguas de una piscina puntaesteña embaldosada, alcanza para hacer un documento fotográfico. Una descomposición por medio de un programa informático, el *photoshop*, que se está haciendo famoso por las múltiples posibilidades que brinda, transforma el documento primitivo y permite brindar un juego de formas y colores que dejan lugar para que la fantasía juegue a sus anchas. No puede dejar de pensarse en un cardumen de peces y hasta las suaves ondulaciones de la superficie del agua de la piscina contribuyen a ello, jugando como “sombras luminosas” que brindan sostén cual red, a la pisciforme imagen de la hoja.

Índice: 1. Testosterona para la libido disminuida en mujeres postmenopáusicas que no reciben estrógenos. 2. El cigarrillo, los niveles androgénicos y los sofocos en mujeres de edad mediana.



TESTOSTERONA PARA LIBIDO DISMINUIDA EN MUJERES POSTMENOPÁUSICAS QUE NO RECIBEN ESTRÓGENOS.

La libido en la mujer ha sido estudiada hasta el cansancio desde que, hace algo más de un siglo, comenzara Freud con sus investigaciones sobre las emociones y la conducta sexual. Cada vez que leo un informe en relación con estos temas, se me eriza la piel cuando recuerdo la “desinformación” provocada por algunas encuestas mañosamente manipuladas y publicadas con “bombos y platillos”. Por eso, encontrar trabajos serios, que no pretenden más que informar sobre resultados y cuyas conclusiones aparecen claras con sus “pro y sus contras”, son un índice de que no todo está mal. Por eso sea bienvenido este estudio internacional producido en Australia, Canadá, Reino Unido, USA, Suecia y algunas firmas farmacéuticas (Procter and Gamble, USA y Debiopharm Group, Francia). Fue publicado por un equipo que encabezó la doctora Susan R Davis de la Monash University, Australia junto el Centre d’Etude Clinique de Montreal, Canada, el Women’s Clinical Research Center and The Menopause Center de Seattle, USA, la Université Laval de Quebec, Canadá, University of Cincinnati, College of Medicine, el Cedars-Sinai Medical Center de Los Angeles, USA, el Karolinska University Hospital, Estocolmo, Suecia y el Chelsea and Westminster Hospital, Londres, Reino Unido. Se publicó el NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE, 2008; 359: 2005-17.

Introducción. En la literatura se sugiere que la prevalencia de los problemas sexuales entre las mujeres se extiende desde un 9% a un 43%. Entre esas mujeres, el trastorno del deseo sexual hipoactivo se comunica con frecuencia y es una condición sintomática que se caracteriza por una disminución o una ausencia de interés en la actividad sexual, que provoca angustia. La libido disminuida es frecuente después de la menopausia natural y de la ooforectomía bilateral. En varios estudios se mostró la eficacia y la seguridad a corto plazo de los parches transdérmicos que liberan 300µg de testosterona por día, para el tratamiento del trastorno del deseo sexual hipoactivo en las mujeres menopáusicas inducidas quirúrgicamente o en forma natural y que reciben en forma concomitante estrógenos. Sin embargo, el empleo a largo plazo de estrógenos, o una combinación de estrógenos y gestágeno se relacionó con ciertos riesgos y no se recomienda en forma rutinaria. Faltan datos pertinentes acerca del uso de la testosterona en las mujeres postmenopáusicas que no reciben estrógeno o estrógeno más gestágeno. Los autores efectuaron un estudio con enmascaramiento doble, aleatorizado y controlado por placebo, un estudio fase III sobre la disfunción sexual femenina con parche de testosterona sin estrógeno (*A phase III Research Study of Female Sexual Dysfunction without Estrogen [APHRODITE]*), para determinar la eficacia y la

seguridad de un parche de testosterona (Intrinsic, Procter and Gamble Pharmaceuticals) para el tratamiento del trastorno del deseo sexual hipoactivo en mujeres con menopausia natural o quirúrgicamente inducida que no están recibiendo estrógeno o estrógeno más gestágeno.

Métodos. Se condujo un ensayo de 52 semanas de duración, doble ciego, controlado por placebo en el cual, 814 mujeres con el trastorno del deseo sexual hipoactivo fueron asignadas al azar a recibir un parche por día, que libera 150µg o 300µg de testosterona. La eficacia se midió hacia la 24^a semana; la seguridad se evaluó durante un periodo de 52 semanas, con un subgrupo de participantes seguidas durante un año adicional. El primer punto final fue el cambio, desde la línea de base hasta la 24^a semana, con una frecuencia de 4 episodios sexuales satisfactorios semanales.

Resultados. A las 24 semanas, el incremento a una frecuencia de episodios sexuales satisfactorios, 4 veces por semana, fue significativamente mayor en el grupo que recibió parches de 300µg por día que en el grupo placebo (un incremento de 2.1 episodios vs 0.7, $P < 0.001$), pero no en el grupo que recibió parches de 150µg por día, $P = 0.11$). Comparadas con el grupo placebo, ambas dosis de testosterona se asociaron a incrementos significativos en el deseo (300µg diarios, $P < 0.001$; 150µg diarios, $P = 0.04$). La tasa de efectos adversos androgénicos, especialmente crecimiento capilar indeseado, fue más alta en el grupo de 300µg de testosterona diarios que en el grupo placebo (30.0% vs. 23.1%). Se diagnosticó cáncer de mama en 4 mujeres que recibieron testosterona (comparadas con ninguna del grupo placebo); una de cuatro fueron diagnosticadas en los primeros 4 meses del periodo de estudio y una, retrospectivamente, ya tenía síntomas antes de ser aleatorizada.

Discusión por los autores. Este estudio muestra que la terapia con testosterona produce cierto beneficio en el tratamiento del deseo sexual hipoactivo en las mujeres postmenopáusicas que no usan simultáneamente estrógenos o estrógenos más gestágenos. Los autores encontraron mejoras significativas en la frecuencia promedial de episodios sexuales satisfactorios, los que, aunque numéricamente modestos (un incremento de 2.1 episodios por mes en el grupo que recibió 300µg de testosterona por día, comparado con 0.7 en el grupo placebo a las 24 semanas, o sea, una diferencia de 1.4 episodios), fueron similares a los demostrados previamente como clínicamente significativos por otros y que estaban relacionados con incrementos en el deseo sexual, la excitación, el orgasmo y el placer, junto con una disminución de la angustia personal. SE midió la eficacia sólo hasta las 24 semanas, puesto que previamente se había comunicado que ésta alcanzaba una plataforma en ese plazo.

Los estudios basados en una comunidad indican que muchas mujeres postmenopáusicas continúan siendo sexualmente activas a pesar de tener un alto nivel de insatisfacción sexual para mantener una armonía doméstica con su pareja. Las mujeres se reclutaron para este estudio siempre que comunicaran una pérdida significativa del deseo sexual, que les estaba provocando personalmente angustia; un nivel de corte del nivel sérico de testosterona no se consideró como criterio de inclusión

porque una única medida, en mujeres que se presentaban con bajo nivel de deseo sexual, no resulta útil para diagnosticar una “insuficiencia androgénica” en la mujer.

En estudios previos blindados se demostró que las mujeres tratadas con un parche que libera 300µg diarios tenían más posibilidades de comunicar un beneficio significativo que las mujeres designadas para placebo, resultando que más de 85% de las que comunicaron un beneficio deseó continuar el tratamiento. Sin embargo, estudios previos de terapia con testosterona en mujeres postmenopáusicas, se habían limitado a mujeres que estaban recibiendo estrógenos, principalmente por la preocupación de que la testosterona fuese inefectiva o que tuviese efectos adversos sobre los niveles lipídicos, el metabolismo de la glucosa o las mamas. Los hallazgos de los autores mostraron que el perfil de los efectos colaterales del parche de testosterona eran aceptables para las mujeres con el trastorno de deseo sexual hipoactivo que habían sido inducidas a la menopausia quirúrgicamente y que estuvieran recibiendo estrógenos (1172 mujeres) o que hubieran tenido una menopausia natural y que estuviesen recibiendo estrógenos más gestágenos (549). Estos hallazgos están también de acuerdo con un estudio reciente sobre testosterona transdérmica en mujeres premenopáusicas con libido disminuida, las que mostraron un aumento de los episodios sexuales satisfactorios con la administración de terapia con testosterona, comparadas con las que recibieron placebo.

Excepto por una mayor incidencia del crecimiento de vello, comunicada por las pacientes asignadas al grupo testosterona en el presente estudio, la incidencia de eventos adversos androgénicos fue similar al observado en estudios previos de duración similar. El incremento del crecimiento del vello observado durante el estudio, no fue relacionado de manera significativa al nivel más alto de la testosterona, una observación que puede reflejar una sensibilidad heterogénea de los receptores a la acción de la testosterona en la población en estudio. A pesar del incremento de la incidencia de crecimiento del vello, las mujeres que recibieron 300µg de testosterona por día no discontinuaron la terapia más que las mujeres de los otros grupos. No hubo evidencias de una acumulación continua de la concentración de la testosterona libre o de la total a través de las 52 semanas del periodo de estudio o durante la extensión del mismo. Las concentraciones de la globulina de adherencia a las hormonas sexuales (SHBG), del estradiol libre y total y de la estrona, no mostraron ritmos claros de cambio a través del tiempo. Las concentraciones de testosterona libre a las 52 semanas en el grupo que recibió 300µg de testosterona por día, aparecieron como relativamente elevadas en comparación con el rango de referencia para mujeres premenopáusicas hasta los 40 años de edad y se aproximaron al nivel medio de las mujeres de 18 a 24 años (6.80pg por mm [23.53 pmol por litro]; 10° a 9° percentilo, 3.72 a 11.13 [12.87 a 38.51]).

Se detectaron cánceres de mama durante el estudio primario en 3 mujeres asignadas al grupo testosterona (una que, más tarde, comunicó haber tenido síntomas desde antes de la aleatorización; el cáncer se diagnosticó en una de las otras dos mujeres, después de sólo 4 meses de terapia). Un caso más de cáncer de mama se comunicó en uno de los grupos de testosterona al completar la extensión de estudio. El

exceso de casos de cáncer en las mujeres tratadas con testosterona puede ser debido al azar: sin embargo, debe considerarse la posibilidad de una relación causal. Algunos estudios epidemiológicos mostraron que, tanto la testosterona endógena como la exógena se relacionan con el riesgo de cáncer de mama, pero este dato no apareció en otros estudios. Algunos datos sugieren que la inclusión de testosterona en regímenes de estrógenos y gestágenos puede mejorar los efectos estimulantes de las hormonas sobre las mamas. Faltan datos clínicos sobre la testosterona de estudios grandes a largo plazo.

El hecho de que se mencionase con más frecuencia el sangrado vaginal en el grupo que recibió 300µg diarios de testosterona, refleje probablemente el efecto atrófico de la testosterona sobre el endometrio y la investigación no mostró efectos importantes sobre el endometrio. La extensión del estudio no mostró preocupaciones adicionales en relación con la seguridad, pero estos datos deberán ser interpretados con cuidado, desde que involucran a un subgrupo selecto de un estudio de población y de seguimiento que no se continuó más allá del segundo año. El estudio no fue lo suficientemente grande o prolongado como para determinar la seguridad del empleo de la testosterona a largo plazo.

En conclusión, el uso de un parche liberadora de 300µg de testosterona por día, mejoró de modo significativo la función sexual y disminuyó la angustia en mujeres postmenopáusicas que no estaban recibiendo terapia estrogénica; el incremento en la frecuencia de episodios sexuales satisfactorios fue modesto por apareció como clínicamente significativo. Estos hallazgos indican que no se requieren los estrógenos exógenos o la combinación de estrógenos y gestágenos para que la testosterona sea efectiva en el tratamiento del trastorno de deseo sexual hipoactivo. Son necesarios datos adicionales para determinar la seguridad a largo plazo del empleo de la testosterona en las mujeres con depleción estrogénica.



EL CIGARRILLO, LOS NIVELES ANDROGÉNICOS Y LOS SOFOCOS EN MUJERES DE EDAD MEDIANA. *Se trata de un estudio sobre el efecto de la adicción al cigarrillo en relación con los sofocos y con los niveles androgénicos, durante el periodo de la menopausia (45 a 54 años). El estudio fue efectuado por un equipo encabezado por **Chrissy J Cochran**, de la escuela de Medicina John Hopkins de Baltimore, Maryland, del Mercy Medical Center de la misma ciudad y del Departamento de Ginecología y Obstetricia de la Escuela de Medicina de la Universidad John Hopkins también de Baltimore, efectuado mediante una beca de los NIH y del Women's Health Research Group de la Universidad de Maryland, Baltimore,*

EEUU. El estudio se publicó en *OBSTETRICS AND GYNECOLOGY*, 2008; 112 (5):1037-44.

Introducción. Los sofocos constituyen la queja más común de las mujeres durante la transición menopáusica y a pesar de las décadas de investigación que se han efectuado, son pocos los factores de riesgo que se han identificado. Uno de los más comúnmente estudiados es la adicción al cigarrillo y en un estudio previo de los autores se demostró que las mujeres que habían fumado alguna vez tenían 1.6 más probabilidades de experimentar los sofocos que las mujeres que nunca habían fumado. Además, las mujeres grandes fumadoras tenían un incremento de 4 veces más posibilidades de experimentarlos que las que nunca habían fumado. Se planteó la hipótesis de que el humo del cigarrillo se relacionaba con los sofocos, debido a que las sustancias químicas incluidas en el humo del cigarrillo disminuirían el nivel de estrógenos en las mujeres, sabiendo que los bajos niveles estrogénicos se relacionan con los sofocos. Sin embargo esta hipótesis no pudo sostenerse porque los niveles estrogénicos no mediaban la relación entre la adicción al cigarrillo y los sofocos.

Podría suceder que el humo del cigarrillo module otros niveles hormonales, alterando de ese modo el hecho de experimentar sofocos como por ejemplo, al observarse niveles androgénicos más elevados en las fumadoras que en las no fumadoras. Aunque los niveles estrogénicos son similares en las fumadoras y las no fumadoras, los niveles androgénicos más elevados elevan la proporción de andrógenos/estrógenos, lo cual se observó, se relaciona con los sofocos. Además, se comunicó que los niveles de progesterona están relacionados con el estatus de fumadora y que los bajos niveles de esta hormona se relacionaban también con los sofocos.

Es poco lo que se sabe acerca de la relación entre los niveles androgénicos, los niveles de progesterona y la situación de fumadora o si los niveles de andrógenos y de progesterona relacionados con el estatus de fumadora median la relación entre el hecho de fumar cigarrillos y los sofocos. Por lo tanto, se empleó un estudio transversal para investigar la relación entre el fumar cigarrillos y los niveles androgénicos, la razón andrógenos/estrógenos y los niveles progestacionales. Además se examinó si las hormonas relacionadas con el hecho de fumar cigarrillos mediaban la relación entre el fumar y los sofocos.

Material y métodos. Se reclutaron mujeres con y sin sofocos en la ciudad de Baltimore y los condados vecinos, cuyas edades oscilaran entre 45 y 54 años de edad, con tres periodos menstruales en el último año y que no estuvieran en menopausia. Las participantes debieron completar un cuestionario y se les extrajo sangre para efectuarles análisis hormonales.

Resultados. Las fumadoras actuales tuvieron niveles de androstenediona significativamente y una relación andrógeno/estrógeno más elevados que las que nunca habían fumado. También tuvieron las primeras, niveles más bajos de progesterona, comparados con las no fumadoras. Las mujeres que habían fumado previamente y las fumadoras actuales tuvieron más probabilidades de experimentar sofocos comparadas

con las que nunca fumaron (las primeras: OR 1.41, IC95% 0.99-2.01; las fumadoras actuales: OR 2.43 IC95% 1.28-4.62). Esta relación sin embargo, no se atenuó por la adición de hormonas a los modelos de fumadoras y de sofocos.

Discusión por los autores. Se observó en el presente estudio que las fumadoras actuales de cigarrillos tenían niveles de androstenodiona más elevados, una proporción andrógenos/estrógenos más elevada y menores niveles de progesterona. Además, se observó que los niveles hormonales no mediaban la relación entre las fumadoras actuales de cigarrillos y el hecho de experimentar sofocos.

Los datos obtenidos en el presente estudio que indicaban que los niveles de androstenodiona eran más elevados en las fumadoras actuales están de acuerdo con los datos de varios estudios previos. La androstenodiona deriva principalmente de las glándulas suprarrenales por lo que también están de acuerdo con la observación de que una de las maneras de actuar de la nicotina del humo del cigarrillo puede alterar de modo permanente la cantidad de androstenodiona producida por las glándulas suprarrenales, puesto que el nivel de la misma fue similar en las fumadoras actuales y en la que habían fumado previamente pero significativamente más bajo en las mujeres que nunca habían fumado. Además, los niveles de androstenodiona en las mujeres que habían fumado previamente no fueron diferentes significativamente diferentes en el tiempo desde que dejaron de fumar (no se muestran los datos). También, la nicotina puede estimular a la hipófisis para producir ACTH, la que estimula también a las glándulas suprarrenales para producir más androstenodiona. Longcope y Johnston sugirieron también que existe una disminución en la eliminación (*clearance*) de androstenodiona en las fumadoras comparada con la de las no fumadoras, lo cual produce niveles más elevados de androstenodiona en la sangre. Se demostró también que los niveles de la hormona luteinizante están elevados en las fumadoras sugiriendo, junto con el incremento de ACTH, que la nicotina está estimulando la hipófisis y el hipotálamo. Éste último contiene receptores nicotínicos colinérgicos y cuando la nicotina se adhiere a los mismos, aumenta la frecuencia cardíaca, la presión arterial y la respiración se vuelve aparente, todos los cuales son algunos de los “síntomas” de los sofocos. Debido a que los niveles más elevados de androstenodiona se observan en las fumadoras pero que median la relación entre el fumar y los sofocos, la androstenodiona no sería parte de la ruta causa de los sofocos y sería por lo tanto un efecto adicional del hecho de fumar cigarrillos. Debido a que los niveles de la testosterona, el E2 y la estrona no se ven afectados por el cigarrillo, parece lógico el encontrar una proporción más elevada andrógeno/estrógeno en las fumadoras actuales, comparadas con las no fumadoras, debido a que los niveles de la androstenodiona están elevados.

Los resultados de este estudio no concuerdan con estudios previos que midieron los niveles de la progesterona en las fumadoras. Se encontraron niveles de progesterona significativamente más bajos en las fumadoras, comparadas con las no fumadoras. En estudios previos de mujeres premenopáusicas no se detectaron niveles diferentes entre fumadoras y no fumadoras pero, en un estudio de mujeres postmenopáusicas, sin embargo, se observó que los niveles de progesterona eran más elevados en las

fumadoras que en las no fumadoras. Pueden existir varias razones para explicar estas diferencias: todos los estudios previos fueron de pequeño tamaño y las edades de las mujeres fueron diferentes a las del presente estudio. Las mujeres fumadoras premenopáusicas parecen tener también un eje hipotálamo-hipófiso-ovárico más robusto, que les permite mantener niveles hormonales similares a los de las no fumadoras. Esto se demostró en numerosos estudios de fumadoras premenopáusicas y no fumadoras que tenían niveles similares de todas las hormonas estudiadas.

Los autores habían demostrado previamente que los bajos niveles de progesterona se relacionaban con el hecho de experimentar sofocos, por lo que quedaron sorprendidos de encontrar que, aunque los niveles de progesterona fueron más bajos de modo significativo en las fumadoras, comparadas con las no fumadoras, la progesterona no mediaba la relación entre el fumar y los sofocos. Este hallazgo indica que la progesterona no se encuentra dentro de la ruta causal del fumar cigarrillos y su relación con los sofocos.

Los sofocos se estudiaron durante muchos años y un método bueno, simple y confiable para determinar los sofocos (distinto de la entrevista o el cuestionario) no ha sido desarrollado hasta el presente para su uso en estudios de gran tamaño. Freedman efectuó estudio midiendo varios parámetros fisiológicos (temperatura corporal central, relación intercambio respiratorio, temperatura cutánea, conductancia cutánea, tasa sudoral) y biológicos (3-metoxi-4-hidroxifenilglicol) en relación con los sofocos. Desafortunadamente, ninguna de estas mediciones se correlaciona con la percepción personal de una mujer de los sofocos en el 100% de las veces. Un trabajo para desarrollar acercamientos más sensibles a fin de recoger datos sobre los sofocos permitirá explorar la relación entre los niveles androgénicos y los sofocos y el fumar cigarrillos en el futuro.

Este estudio presenta varias limitaciones que podrían afectar la interpretación de los resultados. Primero, la historia de fumar se obtuvo por autorrespuesta; por lo tanto podría haber alguna mala clasificación sobre la exposición en este estudio. No existe una razón para sospechar, sin embargo, que esta mala interpretación pudiera diferenciar el estatus de los sofocos y de aquí, que los estimados comunicados estuvieran sesgados hacia el cero y podrían ser en realidad mayores que los observados. Además, debido a que este estudio partió de un diseño transversal, no se pudo determinar la temporalidad de la relación entre el fumar y los sofocos. Basados en los datos del cuestionario, parece ser que la edad de fumar precedió a la edad de sentir los sofocos entre aquellas mujeres que eran fumadoras y que comunicaban haber experimentado sofocos. Finalmente, sólo se recogió una muestra de sangre por participante en el estudio. La variabilidad se limitó a la recolección en la misma ventana de 2 horas por la mañana después de una noche de ayuno y ajustando los análisis que involucraron los niveles hormonales por el número de días desde la última menstruación.

A partir de los datos presentados aquí y en estudios previos, parece ser que el fumar cigarrillos estimula la producción de androstenodiona a partir de las glándulas

suprarrenales. Aunque sus niveles aumentaron y los de la progesterona bajaron, en las fumadoras comparadas con las no fumadoras, los niveles hormonales parecen no estar involucrados en la relación entre el fumar cigarrillos y los sofocos. Más bien, el efecto es probablemente una acción de estimulación más directa de la nicotina sobre los receptores nicotínicos en el hipotálamo.

R.T.