

05/2008

# Testosterona parche transdérmico<sup>▲</sup> (Intrinsa<sup>®</sup>)

## ¿A quién le sirve este medicamento?

[-]	0	1	2	3	4	[+]
	NO VALORABLE, INFORMACIÓN INSUFICIENTE	NO SUPONE AVANCE TERAPÉUTICO	SÓLO APORTA EN SITUACIONES CONCRETAS	MODESTA MEJORA TERAPÉUTICA	IMPORTANTE MEJORA TERAPÉUTICA	

### Indicaciones terapéuticas<sup>1</sup>

Tratamiento del trastorno del deseo sexual hipoactivo (TDSH) en mujeres con ovariectomía bilateral e histerectomía (menopausia inducida quirúrgicamente) que reciben tratamiento concomitante con estrógenos.

### Mecanismo de acción y farmacocinética

La testosterona, el principal andrógeno circulante en la mujer, es un esteroide natural segregado por los ovarios y las glándulas suprarrenales (100 a 400 mcg/día). En las mujeres que se han sometido a una ovariectomía bilateral, los niveles séricos de testosterona caen aproximadamente en un 50%<sup>1</sup>. Sin embargo, la disminución de la libido y la actividad sexual está influenciada por múltiples factores emocionales, físicos y ambientales y no se ha establecido una correlación entre los niveles plasmáticos de los andrógenos y la libido en la menopausia, siendo contradictorios los resultados de los estudios<sup>2</sup>.

Las concentraciones séricas máximas de testosterona se alcanzan en 24-36 horas, con una variabilidad interindividual amplia<sup>1</sup>. La testosterona se metaboliza principalmente en el hígado por el CYP3A4. Los metabolitos activos de la testosterona son el estradiol y la dihidrotestosterona. Al retirar el parche, las concentraciones séricas de testosterona vuelven cerca de los valores basales en 12 horas, debido a su corta semivida de eliminación (en torno a 2 horas). La testosterona se excreta principalmente por orina<sup>1</sup>.

**Dudosa enfermedad, escasa eficacia y claros efectos adversos.**



- Los parches de testosterona están indicados en el trastorno del deseo sexual hipoactivo en mujeres con ovariectomía bilateral e histerectomía en tratamiento con estrógenos.
- No hay unanimidad sobre si la disminución del deseo sexual en las mujeres es realmente una entidad clínica. No se ha establecido una correlación entre los niveles de testosterona y la libido en la menopausia.
- El beneficio observado es escaso. En los ensayos el número de episodios sexuales mensuales satisfactorios era de en torno a 3 antes del ensayo y al final de este en torno a 5 episodios con la testosterona y en torno a 4 con el placebo.
- Los efectos adversos androgénicos (acné, hirsutismo, alopecia) son irreversibles en el 30-60% de los casos.
- Los escasos beneficios observados con los parches de testosterona no compensan sus posibles efectos adversos.

### Posología y forma de administración<sup>1</sup>

La dosis diaria liberada por el parche es de 300 mcg/día. El parche debe cambiarse por uno nuevo cada 3-4 días (2 par-

ches/semana). Se debe variar el lugar de aplicación, con un intervalo de 7 días como mínimo entre aplicaciones en un mismo lugar. El lado adhesivo del parche debe aplicarse sobre una zona de piel limpia y seca de la región inferior del abdomen, por debajo de la cintura.

Sólo se recomienda el uso de parches de testosterona mientras se considere apropiado el uso concomitante de estrógenos (dosis mínima eficaz durante el menor tiempo posible). El tratamiento debe suspenderse si no hay respuesta en 3 a 6 meses. Como la eficacia y seguridad de los parches no se han evaluado en estudios de una duración mayor de un año, se recomienda reevaluar el tratamiento cada 6 meses.

### Eficacia clínica

La eficacia de los parches de testosterona 300 mcg/día ha sido estudiada en 2 ensayos de igual diseño<sup>6,6</sup>: multicéntricos, aleatorizados, doble ciego controlados con placebo, de 24 semanas de duración, en mujeres con ovariectomía bilateral e histerectomía (menopausia quirúrgica) con trastorno del deseo sexual hipoactivo que recibían tratamiento concomitante con dosis estables de estrógenos (orales o transdérmicos).

La variable principal fue la diferencia en el número de episodios sexuales satisfactorios (ESS) ocurridos en 4 semanas, desde el nivel basal hasta el final del ensayo. En el primer ensayo (INTIMATE SM 1)<sup>6</sup> participaron 562 mujeres y en el segundo ensa-

yo (INTIMATE SM 2)<sup>6</sup>, 533 mujeres. En los dos ensayos a partir de unos valores basales cercanos a 3, ambos grupos experimentaron un aumento en los ESS (tabla 1).

Según la Agencia Europea del Medicamento<sup>7</sup> (EMA), en las mujeres con estrógenos vía transdérmica la eficacia fue mayor que en aquellas que usaban estrógenos orales. En un análisis de subgrupos en las mujeres con estrógenos equinos no se observaron diferencias respecto al placebo.

El análisis combinado de los dos ensayos anteriores y de otros dos ensayos en fase II, muestra de media un incremento frente a placebo de un episodio sexual satisfactorio en un periodo de 4 semanas<sup>7</sup>. No se observó diferencia de eficacia respecto al placebo en mujeres mayores de 65 años<sup>7</sup>.

### Reacciones adversas

Las reacciones adversas comunicadas con más frecuencia ( $\geq 10\%$ ) fueron reacciones en el lugar de aplicación (30,4%). La mayoría de estas reacciones adversas consistieron en eritema leve y picor, y no provocaron el abandono del tratamiento<sup>1</sup>.

Con una frecuencia menor (1 a 10%) se han detectado insomnio, voz grave, acné, migraña, alopecia, hirsutismo, dolor de mama y aumento de peso<sup>1</sup>.

Los efectos adversos androgénicos pueden ser irreversibles. En los ensayos, el 27% de los casos de acné, el 57,5% de los hirsutismos, 39% de las alopecias y el 40% de los agravamientos de la voz han sido irreversibles, lo cual indica la importancia del seguimiento<sup>2</sup>.

Hubo más pacientes que incrementaron su peso en un porcentaje  $>7\%$  en el grupo de la testosterona (4,7%) que en el del placebo (1,6%).

Los estudios de evaluación de los parches de testosterona han sido a corto plazo (24 semanas y seguimiento abierto hasta 52 semanas) y no hay información sobre la seguridad a largo plazo<sup>7</sup>.

### Contraindicaciones y precauciones<sup>1</sup>

Están contraindicados en caso de historia de cáncer de mama o de neoplasia dependiente de estrógenos, o cualquier otra situación en la que esté contraindicado el uso de estrógenos.

El médico debe controlar el tratamiento periódicamente por la posible aparición

**Tabla 1.** Frecuencia durante 4 semanas de episodios sexuales satisfactorios (ESS).

VARIABLE PRINCIPAL	PLACEBO [MEDIA (EE)]	TESTOSTERONA [MEDIA (EE)]	DIFERENCIA TTO. (IC 95%)
<b>INTIMATE SM 1</b>			
Basal	2,94 (0,19)	2,82 (0,15)	
Cambio respecto basal	0,98 (0,19)	2,10 (0,25)	1,11 (0,50 a 1,73)
<b>INTIMATE SM 2</b>			
Basal	3,19 (0,24)	3,04 (0,23)	
Cambio respecto basal	0,73 (0,25)	1,56 (0,29)	0,83 (0,07 a 1,58)

de efectos adversos androgénicos. Los signos de virilización, como voz más grave, hirsutismo o clitoromegalia, pueden ser irreversibles y debe considerarse la interrupción del tratamiento.

Si aparece eritema cutáneo grave, edema local y ampollas por hipersensibilidad al parche en el lugar de aplicación, se deberá suspender el uso del parche.

Actualmente se desconoce el efecto a largo plazo del tratamiento con testosterona sobre la mama, por lo que debe controlarse estrechamente la aparición de cáncer de mama.

Se vigilará estrechamente a las pacientes con factores de riesgo cardiovascular, en particular, hipertensión, y pacientes con enfermedad cardiovascular conocida, monitorizando específicamente los cambios en la tensión arterial y el peso.

Los efectos metabólicos de la testosterona pueden disminuir la glucemia en pacientes diabéticas y, por tanto, las necesidades de insulina.

No se recomienda usar parches de testosterona en mujeres con menopausia quirúrgica mayores de 60 años de edad ni en mujeres con menopausia natural. Tampoco deben usarse en mujeres que reciben estrógenos equinos conjugados ya que en este subgrupo no se mostró una mejoría significativa de la función sexual.

### Utilización en situaciones especiales

**Insuficiencia renal:** no afecta a los niveles de testosterona. **Insuficiencia hepática:** no se han realizado estudios en pacientes con función hepática alterada. No se espera que se necesiten cambios de dosis. **Embarazo y lactancia:** no debe usarse en mujeres que están o puedan quedarse embarazadas, o en periodo de lactancia.

### Interacciones

No se han realizado estudios de interacciones. El efecto de los anticoagulantes puede aumentar cuando se administran junto con testosterona, por lo que se de-

be vigilar estrechamente a las pacientes que reciben anticoagulantes orales, especialmente al principio y al final del tratamiento con testosterona.

### Lugar en la terapéutica

En la actualidad, no hay unanimidad sobre el hecho de que la disminución del deseo sexual en las mujeres se considere una entidad clínica e, incluso, hay quien opina que la disfunción sexual o el deseo sexual hipoactivo femenino es una enfermedad creada por la industria farmacéutica<sup>9</sup>. La controversia también afecta al establecimiento de una asociación entre la disminución de los niveles de testosterona y la reducción de la libido y la actividad sexual<sup>10</sup>. De hecho, hay múltiples factores (emocionales, psicosociales, físicos) que influyen sobre el deseo sexual y, a menudo, se trata de una respuesta adaptativa no patológica.

Por otra parte, los efectos adversos de los andrógenos son abundantes y a veces graves (virilización, problemas hepáticos, cardiovasculares...), y en algunas ocasiones irreversibles. No se puede descartar el aumento de riesgo de cáncer de mama y de problemas cardiovasculares. Se deberá valorar el riesgo de estos potenciales efectos adversos frente al beneficio observado.

En los ensayos el número de episodios sexuales mensuales satisfactorios era de en torno a 3 antes del ensayo, las mujeres del grupo testosterona tuvieron en torno a 5 episodios sexuales satisfactorios, frente a 4 en el grupo placebo.

### Presentaciones

INTRINSA<sup>®</sup> (Procter & Gamble Pharmaceutical) 8 parches 300 mcg/24 horas (49,83 €). Con receta médica. No financiado por el Sistema Nacional de Salud.

### Bibliografía

Puede consultarse en el informe completo sobre los parches de testosterona disponible en: <http://www.cfnavarra.es/SALUD/PUBLICACIONES/Fet/Inicio.htm>

#### INFORMACIÓN:

Servicio de Prestaciones Farmacéuticas Plaza de la Paz s/n, 4ª planta - 31002 Pamplona T 848429047 F 848429010

#### COMITÉ DE EVALUACIÓN DE NUEVOS MEDICAMENTOS:

Iñaki Abad, M<sup>a</sup> José Ariz, Ana Azparren, Juan Erviti, Javier Garjón, Javier Gorricho, Antonio López, Rodolfo Montoya, Mikel Moreno, Lourdes Muruzábal