



Informe de evaluación completo:
www.osanet.euskadi.net/cevime/es



Principio activo: **TESTOSTERONA** parche transdérmico

Nombre Comercial y presentación:

INTRINSA® (Procter & Gamble Pharmaceuticals)

8 parches, 300 mcg/24 horas (49,83 €)

Condiciones de dispensación:

Con receta médica

No financiado

Fecha de evaluación:

Enero 2008

Fecha de comercialización:

Febrero 2008

Procedimiento de autorización:

Centralizado

Calificación:

**NO SUPONE UN AVANCE
TERAPÉUTICO**

La novedad no aporta ventajas suficientes en la indicación para la que ha sido autorizada.

Una vez realizada la evaluación de **parches de TESTOSTERONA** de acuerdo con la evidencia científica disponible en este momento, el Comité de Evaluación de Nuevos Medicamentos (CENM) recomienda:

No utilizar parches de testosterona para el trastorno del deseo sexual hipoactivo ya que no está clara la necesidad de un tratamiento farmacológico en esta situación y los escasos beneficios observados con los parches de testosterona no compensan los posibles efectos adversos.

Testosterona en parches se ha comercializado exclusivamente para su uso en mujeres con trastorno del deseo sexual hipoactivo con ooforectomía bilateral e histerectomía y tratamiento con estrógenos (menopausia inducida quirúrgicamente). No hay unanimidad sobre si realmente es una entidad clínica, incluso se la ha citado como una enfermedad creada por la industria. 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.

Eficacia: ha mostrado mejorar la actividad sexual (aumento de un episodio mensual respecto a placebo siendo la actividad basal de 3 episodios mensuales) y la función sexual y disminuir el malestar asociado al trastorno sexual hipoactivo. Sin embargo, el efecto es pequeño y su relevancia clínica cuestionable. Muchas mujeres no responden al tratamiento: el 46% de las mujeres que recibieron testosterona consiguieron un aumento de más de un episodio sexual satisfactorio cada 4 semanas frente al 34,8% con placebo. No ha mostrado eficacia en mujeres en tratamiento con estrógenos equinos o en mayores de 60 años.

Seguridad: los efectos adversos más frecuentes han sido las reacciones en el lugar de aplicación (30%) y los efectos adversos androgénicos (17,7% frente a 14,4% placebo) como hirsutismo, acné o alopecia, que son irreversibles en un 30-60% de los casos. La corta duración de los ensayos no permite conocer sus efectos a largo plazo a nivel cardiovascular o de cáncer de mama.

El parche de testosterona se ha aprobado para mujeres que están en tratamiento con estrógenos. El estudio WHI (sobre terapia hormonal sustitutiva) mostró que en mujeres histerectomizadas en tratamiento con estrógenos aumentaba el riesgo de accidente cerebrovascular. Se desconoce si la adición de testosterona podría aumentar el riesgo de cáncer de mama o efectos adversos cardiovasculares.

En resumen, **el potencial riesgo relacionado con el tratamiento con testosterona no justifica su empleo a la vista de los escasos beneficios demostrados. Además, no está clara la necesidad de medicamentos para el trastorno del deseo sexual hipoactivo.**

Es de gran importancia notificar a la Unidad de Farmacovigilancia del País Vasco las sospechas de reacción adversa a los nuevos medicamentos.

Posibilidades de calificación:

Aporta en situaciones concretas: *

Importante mejora terapéutica: ***

No supone un avance terapéutico: ●

Modesta mejora terapéutica: **

No valorable: información insuficiente ?

Comité de redacción: Inigo Aizpuru, Julia Fernández, Susana Fernández, Juan José García, Josu Ibarra, Nekane Jaio, Itxasne Lekue, Eulali Mariñelarena, Carmela Mozo, Justo Múgica, Margarita Odriozola, Isabel Porras, M^o Teresa Santamarta, Luisa Ugedo, Elena Valverde.



Esta Ficha "Nuevo medicamento a examen" se ha extraído como resumen de un Informe de Evaluación más extenso, que está a disposición de toda persona interesada en la web. También se puede solicitar a los Farmacéuticos de Comarca, o bien al CEVIME. Tel. 945 01 92 66 - e-mail: cevime-san@ej-gv.es

La calificación ha sido asignada conjuntamente por los CENM de País Vasco y Navarra. La información que aquí se presenta es la disponible hasta el momento y es susceptible de modificaciones futuras en función de los avances científicos que se produzcan.

INDICACIONES APROBADAS¹

Tratamiento del trastorno del deseo sexual hipoactivo en mujeres ooforectomizadas bilateralmente e histerectomizadas (menopausia inducida quirúrgicamente) que reciben tratamiento concomitante con estrógenos.

Contraindicaciones: historia de cáncer de mama, neoplasia dependiente de estrógenos, o cualquier otra contraindicación para el uso de estrógenos.

MECANISMO DE ACCIÓN^{1,2}

La testosterona, el principal andrógeno circulante en la mujer, se secreta por los ovarios y las glándulas suprarrenales. Los niveles séricos de andrógenos caen al envejecer la mujer. En las mujeres que se han sometido a una ooforectomía bilateral, los niveles séricos de testosterona caen aproximadamente en un 50% en los primeros días tras la intervención¹.

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 los resultados de los estudios, contradictorios².

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN¹

Aplicar un parche en la región inferior del abdomen cada 3-4 días de forma continuada.

Variar los lugares de aplicación, con un intervalo de 7 días como mínimo entre aplicaciones en un mismo lugar.

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.

La eficacia de los parches no se ha evaluado en estudios de una duración mayor de un año, por lo que se recomienda reevaluar el tratamiento cada 6 meses.

EFICACIA CLÍNICA

La eficacia de testosterona 300 µg/día ha sido estudiada en 2 estudios multicéntricos, aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo, de 6 meses de duración, en mujeres con ooforectomía bilateral e histerectomía con trastorno del deseo sexual hipoactivo y en tratamiento con estrógenos (orales o transdérmicos). La eficacia se evaluó con instrumentos validados por el laboratorio fabricante.

La variable principal fue el cambio respecto al valor basal en la frecuencia durante 4 semanas de los episodios sexuales satisfactorios (ESS), evaluados al final del ensayo (semanas 21 a 24). Las variables secundarias incluyeron cambios en el deseo sexual (PFSF) y en el malestar asociado a un deseo sexual bajo (EMP).

En el primer estudio⁵, INTIMATE SM1, se incluyeron 562 mujeres, de las cuales 279 fueron asignadas al grupo placebo y 283 al grupo de testosterona en parches. A partir de unos valores basales cercanos a 3 episodios mensuales satisfactorios, ambos grupos experimentaron un aumento (placebo: 0,98±0,19 y testosterona 2,10±0,25). La diferencia entre el aumento experimentado en ambos grupos es de 1,11 (IC 95%: 0,5 – 1,73), favorable a testosterona. Las variables secundarias también mejoraron con testosterona.

En el estudio INTIMATE SM2⁶, el grupo control (n= 266) incrementó el ESS 0,73 de media y el grupo de testosterona parche (n= 267) un 1,56 de media. Diferencia media de 0,83. Las variables secundarias también mejoraron.

El análisis combinado de estos dos ensayos pivotales y otros dos ensayos de búsqueda de dosis muestra un incremento medio frente a placebo de un episodio sexual satisfactorio en un periodo de 4 semanas⁸. El deseo sexual (PFSF) aumentó 6-7 puntos en una escala de 100 y el malestar asociado al deseo sexual (EMP) se redujo en 7 puntos en una escala de 100. Estos resultados son estadísticamente significativos aunque su relevancia clínica parece escasa.

Testosterona en parches no ha sido eficaz en mujeres en tratamiento con estrógenos equinos. No hay datos en mujeres mayores de 60 años^{1,8}.

SEGURIDAD

Reacciones adversas^{1,8}

Los estudios de evaluación de testosterona en parches han sido a corto plazo (6 meses) y no hay información sobre la seguridad a largo plazo que incluya los efectos en la mama, el sistema cardiovascular o sobre el aumento de resistencia a la insulina⁸.

El efecto adverso más frecuente en los ensayos⁸ fue la reacción en el lugar de aplicación: 30-31% testosterona frente 29-39% placebo.

Se observaron sobre todo efectos adversos androgénicos (acné, alopecia, hirsutismo, voz más grave): 18% con testosterona frente a 14% con placebo. La mayoría fueron leves y el 2% provocó abandono del tratamiento. En los ensayos, el 27% de los casos de acné, el 57,5% hirsutismo, 39% alopecia y el 40% de los agravamientos de voz fueron **irreversibles**. Estos efectos podrían aumentar con la duración de tratamiento.

Hubo más pacientes que incrementaron su peso más de un 7% en el grupo de testosterona (4,7%) que en el de placebo (1,6%).

Puesto que los estudios se han realizado en mujeres histerectomizadas, no se conoce su posible efecto en el incremento de cáncer de endometrio. Precaución con la posible utilización en indicaciones no aprobadas.

Advertencias y precauciones¹

- No se recomienda en mujeres mayores de 60 años, mujeres con menopausia natural o que reciben estrógenos equinos conjugados.
- Establecer controles periódicos por la posible aparición de efectos adversos androgénicos, cáncer de mama y en pacientes con factores de riesgo cardiovascular, en particular, hipertensión, y pacientes con enfermedad cardiovascular conocida.
- Puede disminuir la glucemia en pacientes diabéticas.
- No hay información sobre los efectos sobre el endometrio.
- Interacciones: el efecto de los anticoagulantes puede aumentar.

LUGAR EN TERAPÉUTICA

No hay unanimidad sobre el hecho de que la disminución del deseo sexual en las mujeres se considere una entidad clínica e, incluso, se plantea que el deseo sexual hipoactivo femenino es una enfermedad creada por la industria farmacéutica.

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. De hecho, hay múltiples factores (emocionales, psico-sociales, físicos) que influyen sobre la disminución del 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, anomalías lipídicas...), y, en muchos casos, irreversibles. Tampoco se puede descartar el aumento de riesgo de cáncer de mama y de problemas cardiovasculares.

Las diferencias de eficacia estadísticamente significativas conseguidas con los parches de testosterona pueden no ser clínicamente relevantes, mientras que los potenciales riesgos a largo plazo del tratamiento concomitante de estrógenos y testosterona son preocupantes. Por estos motivos, la FDA no autorizó este medicamento en EE.UU.

Todas las referencias bibliográficas están disponibles en el INFORME DE EVALUACIÓN DE PARCHES DE TESTOSTERONA en: www.osanet.euskadi.net/cevime/es