

Comparación de la seguridad de distintas formas farmacéuticas de testosterona

Comparative safety of testosterone dosage forms

Objetivos

Comparar la seguridad cardiovascular de inyecciones, parches y geles de testosterona.

Diseño, lugar y pacientes

Estudio de cohorte retrospectiva, basado en registros administrativos de la población de un seguro de salud comercial (2000 a 2012) y de Medicare (2007 a 2010) de los EE.UU., y de los registros de médicos generalistas del Reino Unido (2000 a 2012). Los participantes eran hombres (≥ 18 años) que iniciaron testosterona en parches, gel o inyecciones luego de 180 días de no usar ningún producto de testosterona.

Principales resultados y evaluaciones

Se utilizaron registros médicos de pacientes hospitalizados o ambulatorios, diagnósticos, o reclamos por eventos cardiovasculares y cerebrovasculares incluyendo infarto agudo de miocardio (IAM), angina inestable, accidente cerebrovascular (ACV) y evento agudo compuesto (IAM, angina inestable o ACV); tromboembolismo venoso (TEV); mortalidad y todas las causas de hospitalización.

Resultados

Se identificaron 544.115 sujetos que iniciaron testosterona en las tres bases de datos: 37,4% en forma de inyecciones, 6,9%

Layton JB y col. JAMA Intern Med. 2015;175(7):1187-1196.

de parches, y 55,8% de gel. La mayoría de los hombres en la cohorte de Medicare iniciaron inyecciones (51,2%), la mayoría de la población del seguro comercial de los EE.UU. iniciaron gel (56,5%), y los sujetos del Reino Unido iniciaron en igual proporción inyecciones y gel (alrededor de 41%). En el análisis realizado, los pacientes que iniciaron inyecciones, en comparación de quienes iniciaron geles, tuvieron mayor riesgo de eventos cardiovasculares (por ejemplo, IAM, angina inestable y ACV; RR 1,26; IC95% 1,18 a 1,35), hospitalización (1,16; 1,13 a 1,19) y muerte (1,34; 1,15 a 1,56), pero no de desarrollar TEV (0,92; 0,76 a 1,11). Comparados con el gel, los parches no confirieron un aumento de riesgo de eventos cardiovasculares (1,10; 0,94 a 1,29), hospitalización (1,04; 1,00 a 1,08), muerte (1,02; 0,77 a 1,33), o TEV (1,08; 0,79 a 1,47).

Conclusiones

Las inyecciones de testosterona se asociaron con un mayor riesgo de eventos cardiovasculares, hospitalizaciones y muertes en comparación con el uso de geles. Los parches y el gel tuvieron perfiles de riesgo similares. Sin embargo, este estudio no evaluó si los pacientes cumplían los criterios para el uso de la testosterona y no se evaluó la seguridad de testosterona entre los usuarios en comparación con no usuarios de esta droga.

Comentario

La testosterona esta disponible en distintas formas farmacéuticas con distinto perfil farmacocinético: las inyecciones causan picos en los niveles séricos de testosterona, mientras que los geles y los parches producen un aumento menos pronunciado pero más sostenido. Esta publicación se enmarca en la discusión actual sobre el riesgo vascular asociado al reemplazo hormonal en hombres mayores con déficit de testosterona (indicación cada vez más frecuente en EE.UU.) y que ha motivado un alerta de la FDA^{1,2}. El principal hallazgo de este trabajo es un mayor riesgo de eventos cardiovasculares y cerebrovasculares en hombres que reciben inyecciones en relación a los que reciben gel durante un año en tres cohortes distintas de pacientes. Encuentran además que no hay diferencia en la ocurrencia de tromboembolismo venoso entre las distintas formas de administración. Los autores proponen que el mayor riesgo con la forma inyectables puede deberse a los niveles suprafisiológicos de testosterona, que pueden verse habitualmente por el perfil farmacocinético de las inyecciones y que no se observan con las formas transdérmicas. Pero las mediciones de testosterona sérica intra-tratamiento se realizaron en menos del 40% de la población estudiada, mo-

tivo por el cual los autores no pueden confirmar esta hipótesis. La principal fortaleza de este estudio fue su gran tamaño muestral. Se destacan como limitaciones: a) que no evaluó si los pacientes tenían criterios para la indicación de reemplazo hormonal (una buena proporción de pacientes no tenían medición de testosterona en forma previa al reemplazo), y b) que no comparó la seguridad de la testosterona con pacientes que no reciben esta droga.

Conclusiones del comentarador

Las fortalezas y limitaciones de este estudio reafirman lo sugerido por las guías internacionales que aconsejan el tratamiento de reemplazo solo en pacientes con síntomas clínicos de hipogonadismo, que presenten testosterona baja confirmada y habiendo descartado causas secundarias de hipogonadismo. Podríamos agregar a partir de este estudio (y hasta clarificar si existe mayor riesgo de eventos vasculares en pacientes añosos reemplazados con testosterona), que probablemente en la población más vulnerable, sea preferible la utilización de formas transdérmicas.

Pablo Knoblovits [Servicio de Endocrinología, Metabolismo y Medicina Nuclear, Sección Andrología, e Instituto Universitario del Hospital Italiano de Buenos Aires. pablo.knoblovits@hiba.org.ar]

Knoblovits P. Comparación de la seguridad de distintas formas farmacéuticas de testosterona. Evid Actual Pract Ambul 2017;20(1):20. **Comentado de: Layton JB, y col. Comparative Safety of Testosterone Dosage Forms.** JAMA Intern Med. 2015;175(7):1187-96. PMID:25962056.

Referencias bibliográficas

1. Basaria S, y col. Adverse events associated with testosterone administration. N Engl J Med. 2010; 363(2):109-22.
2. Shores MM y col. Testosterone treatment and mortality in men with low testosterone levels. J Clin Endocrinol Metab. 2012; 97(6):2050-8.